cademia di Medicina di Torino
no del prof. Zocchi
947

ACCADEMIA DI
MEDICINA
TORINO

XXXVI·H25
Dott. Augusto Zocchi
Medico Chirurgo

RIMEDI NUOVI

E

NUOVI METODI DI CURA

Volume primo

RIMEDI NUOVI.

Biblioteca Medica Contemporanea
DELLA
ANTICA CASA EDITRICE DOTTOR FRANCESCO VALLARDI

RIMEDI NUOVI
e
NUOVI METODI DI CURA

MANUALE DI TERAPIA CLINICA MODERNA
ad uso dei Medici e degli Studenti

PUBBLICATO
DAL

Prof. EDOARDO MARAGLIANO
ordinario di Clinica Medica nella R. Università di Genova

COL CONCORSO DEI SIGNORI

PROF. P. ALBERTONI — PROF. D. BARDUZZI — PROF. G. CESARI
PROF. V. CERVELLO — PROF. V. CHIRONE — PROF. E. DE RENZI
PROF. V. PATELLA — PROF. B. PERLI — PROF. G. B. QUEIROLO
PROF. C. RAIMONDI — PROF. A. RIVA — PROF. S. TOMMASOLI
PROF. B. SILVA, ECC. ECC.

Volume primo
RIMEDI NUOVI

ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

ANTICA CASA EDITRICE
DOTT. FRANCESCO VALLARDI
MILANO, Corso Magenta, 48. NAPOLI, S. Anna de' Lombardi, 36.
TORINO Carlo Alberto, 5. FIRENZE Alfani, 41. ROMA Convertite, 5. BOLOGNA Farini, 10. PADOVA S. Fermo, 1261a
PALERMO - CATANIA.

VI 227. I
inv. 3676
XXXVI

PROPRIETÀ LETTERARIA

Stabilimento Tipografico dell'Antica Casa Editrice Dott. Francesco Vallardi
Milano, Corso Magenta, 48.

PREFAZIONE

L'opera che presento ai medici ed agli studenti di medicina Italiani ha solo il modesto intento di fornire loro un libro, in cui possano trovare raccolte tutte le cognizioni necessarie all'uso pratico dei rimedî e dei metodi in cura, che di questi ultimi anni sono via via entrati nel campo della terapia. Potrà forse parere che a rigore di termine parecchi dei rimedî e dei metodi trattati non possano dirsi assolutamente ed esclusivamente **nuovi**: ma parve a me, come parve ad altri che altrove fecero somiglianti pubblicazioni: ad esempio Loebisch, che il concetto della **novità** dovesse essere interpretato largamente non col calendario alla mano e che in un'opera siffatta dovessero trovare il loro posto quei mezzi terapeutici, il cui uso, non confortato ancora da una lunga tradizione pratica, ha bisogno di essere appreso col corredo di tutti i dati, di tutti gli accorgimenti, di tutte le applicazioni che l'esperienza, successivamente fattane, ha suggeriti. Bisogna, invero, riflettere che solo il prolungato maneggio di una sostanza o di un metodo curativo, fatto da molti, in casi molteplici e diversi, può metterne in evidenza la proprietà, l'efficacia od anche gli inconvenienti. E si possiedono, poi, sostanze antichissime, le quali hanno avuto applicazioni affatto nuove: ad esempio il *calomelano a scopo diuretico*. Potevamo noi lasciarlo in disparte? Così dicasi del *latte*, che usato anticamente in medicina, ebbe però, solo di questi ultimi anni applicazioni terapeutiche metodiche e determinate.

E questo aggiungerò: che la consuetudine larghissima con colleghi esercenti di una gran parte d'Italia, mi ha precisamente appresa l'opportunità di dare a questo lavoro, nella scelta degli argomenti, un tale indirizzo.

Oltre alle cose che vi furono trattate, specialmente per quanto riguarda i **Metodi di cura**, parrà che tante altre avrebbero potuto trovarvi posto. Non lo escludo: ma, dovendosi fare una scelta, ho dato la preferenza a quelle che, a parer mio, rivestivano *ora* uno speciale interesse ed una incontestata utilità pratica, lasciando da parte quelle che avrebbero più come **Note storiche** avuto importanza od altre che attendono ancora più maturi studì.

Ma il legittimo desiderio dei pratici, che hanno accolto con tanto favore le dispense già messe alla luce di quest'opera, sarà successivamente appagato. Ogni anno nel Febbrajo pubblicheremo un nuovo ed apposito volume, in cui sarà trattato dei **rimedi nuovamente apparsi** e dei **nuovi metodî di cura via via consacrati dalla esperienza.** Non sarà un'**Annuario**: sterile elenco di notizie; ma i varì argomenti vi saranno svolti, come furono quelli dei due volumi che presento, con intento critico, in modo da fornire a chi legge non una notizia, ma un giudizio sul valore dei varì mezzi terapeutici. È solo, a parer mio, in questo modo, che tali pubblicazioni possono riuscire utili e dare al pratico quel che giustamente vuole: non l'**annuncio** di una novità qualsiasi, ripetizione di quello che ha già letto nelle effemeridi, ma un consiglio esperimentato sul vero valore di ciò, che con vertiginosa fecondità gli viene proposto.

È a tali intendimenti che fu inspirata quest'opera e a cui saranno inspirati i volumi annuali di complemento. I valorosi colleghi che meco ad essa collaborarono, si sono attenuti fedelmente a siffatto concetto.

Spiegati così i propositi che mi guidarono nel redigere questo **Manuale**, ringrazio i medici e gli studenti di medicina Italiani, per l'accoglienza festosa che vollero ad esso fare e di cui, scrivendo questa prefazione ad opera compiuta e già in massima parte pubblicata e venduta, ho potuto acquistare la certezza.

Quest'accoglienza conferma una convinzione in me radicata. Che nel ceto degli Italiani studiosi in cose mediche, vi sia vivo desiderio di avere finalmente anche una serie di lavori nazionali, che provvedano ai bisogni della loro istruzione, senza dover ricorrere alle traduzioni di opere straniere, che, bisogna riconoscerlo, occupano una parte troppo prevalente nelle pubblicazioni mediche del nostro paese.

Genova, 10 Settembre 1889.

E. MARAGLIANO.

INDICE PROGRESSIVO

		Pag.
I.	*Pilocarpina* — Prof. V. Patella	1
II.	*Piridina* — » »	12
III.	*Cocaina* — Dott. G. B. Colpi	18
IV.	*Quebraco bianco* — Prof. G. Cesari	27
V.	*Iequiritj* — Dott. G. B. Colpi.	37
VI.	*Hamamelis Virginica* — Dott. V. Martini	43
VII.	*Idrato di cloralio* — » »	47
VIII.	*Croton-cloralio* — » »	60
IX.	*Paraldeide* — Prof. V. Cervello	64
X.	*Idrato di amilene* — Dott. V. Martini	74
XI.	*Solfonale* — Prof. C. Raimondi	78
XII.	*Nitrito d'amile* — Dott. U. Rossi	86
XIII.	*Nitroglicerina* — » »	92
XIV.	*Gelsemium sempervirens* — Prof. C. Raimondi	96
XV.	*Uretano* — Prof. V. Chirone	116
XVI.	*Rimedî della serie aromatica* — Prof. P. Albertoni ed E. Maragliano.	123
	I. *Generalità* — Prof. Albertoni	123
	II. *Benzolo* — » Albertoni e Maragliano	130
	III. *Xilolo dimetilbenzolo* — Prof. Albertoni.	132
	IV. *Fenolo* (Acido carbolico, Acido fenico) — Prof. Albertoni, Maragliano e Dott. C. Pavesi	133
	V. *Triclorofenolo* — Prof. Albertoni	148
	VI. *Acidi fenilsolfonici* — » »	149
	VII. *Antifebbrina* — Prof. Albertoni e Maragliano	150
	VIII. *Fenacetina o acetfenitidina* — » » »	159
	IX. *Acetofenone, Ipnone* — » » »	165
	X. *Diossibenzoli* — Prof. Albertoni	167
	XI. *Idrochinone* (Paradiossibenzolo) — Prof. Albertoni e Maragliano.	168
	XII. *Resorcina* (Meta-diossibenzolo) — » » »	170
	XIII. *Pirogallolo* (Triossibenzolo) — Prof. Albertoni e Maragliano.	175
	XIV. *Acido benzoico e benzoato di soda* — » » »	177
	XV. *Saccarina* (Sulfunide benzoica) — Prof. Albertoni	181

Pag.
XVI. *Acido salicilico e salicilati* — Prof. Albertoni e Maragliano. 183
XVII. *Naftalina* — » » » . 195
XVIII. *Eteri dei fenoli* — » » » . 200
a) *salolo* — » » » . 200
b) *betolo* o *naftalol* — Prof. Albertoni. 203
XIX. *Timolo, metil-propil-fenolo* — Prof. Albertoni e Maragliano. 205
XX. *β. Naftolo, naftolo medicinale* — » » » . 207
XXI. *Crisarobina* — » » » . 209
XXII. *Acido crisofanico* — Prof. Albertoni 210
XXIII. *Anthrarobina* — » » 210
XXIV. *Acido α ossinaftoico* — » » 210
XXV. *Creolina* — » » 211
XXVI. *Guaiacolo* — » » 213
XVII. *Chinolina* — Prof. V. Chirone ed E. Maragliano 214
XVIII. *Cairina*, *ossidoretilchinolina*, *cloridrato di ossidoretilchinolina* — Prof. V. Chirone ed E. Maragliano 220
XIX. *Tallina* o *tetraidroparametilossichinolina* — Prof. V. Chirone ed E. Maragliano 240
XX. *Antipirina* o *fenildimetilpirasolone* — E. Maragliano 251
XXI. *Cascara sagrada* — Dott. V. Martini 273
XXII. *Etere nitroso*, *etildimetilcarbinolico*, *nitrito amilico terziario* (etere Bertoni) — Prof. Raimondi 279
XXIII. *Apomorfina* (Cloridrato d'apomorfina) *ed emetina* — Prof. Raimondi . 286
a) *apomorfina* 286
b) *emetina* 294
XXIV. *Olio di gualteria procumbens* — Dott. G. B. Colpi 299
XXV. *Ittiolo e solfo ittiolato sodico* — » » 301
XXVI. *Iodoformio* — Dott. V. Martini 305
XXVII. *Iodolo* — » » 314
XXVIII. *Piscidia erytrina* — Dott. Colpi 362
XXIX. *Strofanto* (Strophanthus hispidus) — Dott. P. E. Livierato 366
XXX. *Solfato di Sparteina* — Dott. P. E. Livierato. 383
XXXI. *Acetilfenilidrazina*, *fenacetidrazina* o *pirodina* — Prof. P. Albertoni e Prof. E. Maragliano 387
XXXII. *Terpina o Biidrato di terebentene*. *Terpinolo* — Prof. P. Albertoni . 391
Indice alfabetico 393

RIMEDII NUOVI.

I.

PILOCARPINA

del Prof. VINCENZO PATELLA.

Farmacologia. — La pilocarpina, alcaloide liquido, isolato per primo da Briasson, costituisce il principio attivo più importante del jaborandi.

La storia naturale del jaborandi è alquanto confusa, perchè sotto il nome di jaborandi si designano nel Brasile molte specie di piper. Nel 1871 il Dr. Coutinho mandò in Francia al Gubler un saggio di jaborandi, avvertendo che nel Brasile questa droga era usata come sudorifero. Il vero aborandi, quale venne spedito dapprima dal Coutinho, spetta alle Rutacee ed è il pilocarpus pinnatifolius, come riconobbe il Baillon, e da questo si ricava la pilocarpina in oggi.

Le sue foglie sono pinnatifide; un comune picciuolo ne porta sempre tre, che alla loro volta sono munite di un corto picciuolo. Quando sono fresche hanno l'aspetto di foglie di limone, essendone meno lucenti; disseccate conservano abbastanza vivace il colorito verde, che si mostra sempre più carico alla pagina inferiore.

Soffregando tra le dita tali foglie si sviluppa un odore leggermente piperaceo: masticandole alquanto si avverte una leggera sensazione pizzicante, talchè si dice che hanno un sapore alquanto acre.

Dapprima si credette che l'elemento attivo del jaborandi fosse la sostanza aromatica che contiene. Il Rabuteau, che oltre al principio aromatico ottenne una resina, attribuì a questa l'attività della droga. Dobbiamo al Briasson la scoperta del vero principio attivo, che fu denominato pilocarpina.

La pilocarpina è un alcaloide liquido, difficilmente salificabile. I suoi sali sono poco stabili: fra questi il migliore è il cloridrato, che è appunto l'unico preparato di cui si fa uso in oggi in terapia.

Hardy avrebbe isolato un altro principio alcaloideo (jaborina o jaborandina), sul quale ancora non si hanno nozioni esatte. Oltre a queste sostanze nel jaborandi si rinvenne un acido organico non bene determinato.

Nel 1884 M. E. Merck di Darmstad riuscì ad isolare dalle foglie di

jaborandi una terza base che allo stato libero si presenta sotto l'aspetto di una materia sciroppposa, ma che, allo stato di nitrato, forma voluminosi cristalli in colonne. Tale sostanza, che fu chiamata da Merck pilocarpidina, avrebbe proprietà chimiche assai identiche a quelle della pilocarpina. Tuttavia in soluzione acquosa non è, come questa, precipitata dal cloruro d'oro. Simile alla pilocarpina essa si trasforma facilmente in una base amorfa, dotata di azione biologica analoga a quella dell'atropina, e che Merck propone di designare col nome di jaboridina. Questa si originerebbe dalla pilocarpina per via di ossidazione. La base di recente isolata da Chastain non sarebbe altro, secondo tutte le apparenze, che la jaboridina. Raffrontando le formole della pilocarpidina e pilocarpina, sembra che quest' ultima non sia che un prodotto di sostituzione metilica della prima.

In rapporto alla azione biologica, la pilocarpidina, secondo Harnack, presenta la massima affinità con la pilocarpina.

La pilocarpina fu ottenuta di recente (1887) per sintesi da E. Hardy e G. Calmet. Le esperienze attuate negli animali mostrarono identità di azione biologica tra il prodotto artificiale e l'alcaloide vero.

Azione terapeutica. — Mezz'ora dopo l' assunzione di un infuso a caldo di 3-4 grammi di foglie di jaborandi si comincia ad avvertire una sensazione di calore diffusa a quasi tutta la superficie corporea, prevalente al viso, collo e parte superiore del torace. La cute di queste regioni si arrossa ed in breve si ricopre di goccioline di sudore, che si fanno sempre più grandi: in seguito anche la cute delle altre parti si presenta sudante. Nel contempo comincia e si fa rapidamente accentuata la secrezione salivale, sì che in qualche caso può raggiungere perfino la quantità di un litro in un'ora. Oltre alle predette, anche altre secrezioni ed escrezioni si attivano, così la lattea, la gastrica, la biliare e l'orinaria.

Riguardo alle particolarità dell'aumento di queste secrezioni, dovuto, coll'assunzione dell'infuso fatto a caldo, alla pilocarpina, si ha, relativamente a quella salivale, che, come dimostrò Aciardi, in accordo con Matilde Dr. Desalle; 1.° negli individui non albuminurici la quantità di albumina della saliva si accresce notevolmente dopo una injezione di pilocarpina: 2.° negli individui non albuminurici la quantità dell' albumina della saliva presenta lievi oscillazioni, ma mai in essi si constata quella quantità di albumina che si ritrova dopo l' uso della pilocarpina: 3.° nella saliva degli albuminurici, nel mentre l'albumina non è affatto in proporzioni superiori a quelle che si trovano nei sani, la quantità di essa per effetto della pilocarpina aumenta come in questi ultimi.

Riguardo alla secrezione lattea, nel mentre quasi da tutti gli autori si attribuisce alla pilocarpina un'azione eccitatrice, sì che venne

raccomandata caldamente come galattogogo (Chéron); Hammerbeher avrebbe constatato di recente che essa la scema con rapidità, rendendo più povero di principî il latte: in capo a 24 ore la secrezione riprende le proporzioni normali, non però del tutto, sebbene si insista nell'uso dell'alcaloide.

Riguardo alla azione sudorifera della pilocarpina, deve notarsi che essa si mette in scena sebbene l'individuo che ne fece uso non sia coperto e che mentre è costante nei soggetti sani, il più delle volte manca in quelli ammalati, nei quali appunto vorrebbesi provocare, a scopo curativo, un abbondante sudore. L'azione scialogoga invece non manca mai.

Assumendo l'infuso di jaborandi, anche a dosi non elevate, si può avere nausea, vomito, tormini intestinali sino a veri dolori. Secondo qualche A., il vomito sarebbe dipendente da causa meccanica, cioè dipenderebbe dalla deglutizione della saliva che, raccoltasi in grande quantità nello stomaco, ne determinerebbe le contrazioni.

Altri fenomeni importanti, dei quali bisogna tenere assai conto nelle applicazioni terapeutiche, si osservano, oltre l'aumento delle predette secrezioni, per effetto della pilocarpina o dell'infuso a caldo di jaborandi. Così il polso si fa celere, spiccatamente dicroto e l'attività della contrazione del cuore si comporta alquanto diversamente secondo la dose impiegata. Però, anche riferendoci alle dosi terapeutiche, esiste notevole discrepanza circa l'influenza della pilocarpina sul cuore. Si dice che le contrazioni cardiache si fanno più lente, mentre invece Cantani afferma l'opposto. Vulpian afferma che, venendo il cuore a contrarsi con maggiore lentezza e forza, si constata per effetto della pilocarpina anche un leggiero aumento della pressione sanguigna. Il De Renzi ammette l'aumento della forza della contrazione cardiaca, indotto dalla pilocarpina e perciò la raccomanda nel trattamento dei vizî valvolari del cuore con rottura del compenso, d'accordo con Leyden. Queirolo attribuisce al farmaco un'azione debilitante sul cuore, d'accordo in ciò con Hardy e Gallois. Si può affermare che il più degli autori inclinano, proprio in base alle osservazioni sperimentali e cliniche, a ritenere più verosimile quest'ultima azione, sì che Dujardin Beaumetz raccomanda di non ricorrere, in opposizione a Sée, alla pilocarpina nel trattamento delle idropi dei cardiopatici.

Secondo Duffey la pilocarpina indurrebbe abbastanza considerevole riduzione della temperatura generale per effetto dell'evaporazione del sudore. Questo fatto venne constatato in proporzioni molto modiche, avendosi trovata la riduzione di pochi decimi di grado, in luogo dei 2-3 gradi affermati dal Duffey.

La pilocarpina esercita un' azione abbastanza spiccata sulla iride, producendo rapidamente miosi (Weber, Albertoni) susseguita più tardi da midriasi, quando venga adoperata in dosi elevate da dare intensi fe-

nomeni generali. Secondo Falchi, cessata la miosi, per effetto della pilocarpina, si continua a produrre una diminuzione dell'ampiezza di estensione dell'accomodamento, mentre la pupilla è mobilissima alle variazioni di luce e gli altri effetti dell'alcaloide, scialorrea-sudore, sono diminuiti o quasi cessati.

A dose elevata la pilocarpina produce cospicua depressione nella attività cardiaca, considerevole ipotermia, lipotimia, sincope. Lo stato di grave collasso, che caratterizza l'azione tossica della pilocarpina, può cessare spontaneamente, presto viene combattuto cogli alcoolici.

In relazione alla influenza della pilocarpina sulle secrezioni, spicca rilevante il contrasto, vero antagonismo fenomenologico, tra essa e l'atropina, considerata quest'ultima nella sua azione disseccante.

In onta delle molteplici esperienze di Vulpian non è ancora in oggi ben determinato il meccanismo col quale dalla pilocarpina vengono esagerate le predette secrezioni e la sede di questa azione. Vulpian si sforzò di mostrare che la pilocarpina agisce direttamente sui nervi destinati a mantenere la potenza secretiva, cioè sui nervi secretivi o ghiandolari. Altri autori, tra i quali Chirone, negando l'esistenza di questa specifica innervazione, attribuiscono l'azione della pilocarpina alla sua influenza sui nervi vaso-dilatatori. Qualche autore ammette che si tratti invece di una azione che si esercita esclusivamente sull'elemento secernente.

Applicazioni cliniche. — Le indicazioni terapeutiche della pilocarpina vennero desunte dalla sua azione scialogoga, diaforetica ed idrogoga in genere, dalla sua azione sul cuore e sull'iride.

Come sudorifero può venire utilizzata in parecchie condizioni morbose: sebbene la pilocarpina rappresenti il più efficace, forse l'unico mezzo, veramente attivo, della medicazione sudorifera, non è da dimenticarsi che talune volte viene a mancare la produzione del sudore, proprio in quei casi nei quali, a scopo curativo, la si vorrebbe profusa. Per l'azione sudorifera si consiglia la pilocarpina nel trattamento delle affezioni reumatiche acute o subacute, dipendenti da improvvisa repressione del sudore, qualunque ne sia la sede e la natura. Così fu dapprincipio adoperata nel reumatismo muscolare ed articolare, nelle nevralgie reumatiche, nei catarri acuti laringei, faringei, ed in altre condizioni da perfrigerazione. I risultati però non furono mai molto soddisfacenti: in oggi la pilocarpina non viene più impiegata contro i predetti stati morbosi, sopratutto dacchè la terapia è venuta in possesso di agenti veramente specifici contro le cosidette affezioni reumatiche muscolari od articolari.

Sebbene molto discussa l'azione della pilocarpina sulla mucosa bronchiale, si volle usarla nel trattamento della bronchite, partendo dal principio che, venendo aumentata la secrezione bronchiale, possa essere favorita la risoluzione del processo catarrale. Il Cantani, che nega recisamente l'iper-

secrezione bronchiale, afferma che la pilocarpina tutt'al più potrebbe essere utilizzata nei casi nei quali il secreto catarrale è viscido e difficilmente eliminabile; in tale caso il prodotto della mucosa bronchiale si farebbe più tenue.

Per l'azione idrogoga in genere la pilocarpina trovò applicazioni nella cura dei versamenti prevalentemente sierosi intracavitarî, procedenti da infiammazioni acute. Cantani fra i primi consigliò questa applicazione terapeutica, avendo ottenuto rapidamente in due casi il completo riassorbimento di copiosi essudati pleurici. Tauleigne confermò con ricerche proprie tali risultati e di recente Forge, avendo fatto lungo uso di questa medicazione, ebbe i seguenti risultati:

I. Le injezioni ipodermiche di pilocarpina (da 1 a 2 centig.) fanno scomparire da sole nello spazio da 1 a 2 settimane i versamenti pleurici di media quantità. Fu sufficiente una injezione al giorno od ogni due giorni.

II. Hanno agevolato (5 a 12 giorni) la scomparsa dei versamenti più copiosi, ma già ridotti dalla toracentesi o dai vescicatorî.

III. Hanno un' azione incomparabilmente più sicura e sono di una applicazione più facile del jaborandi.

IV. L'effetto della pilocarpina fu proporzionale alla diaforesi ottenuta.

Le controindicazioni di questa medicazione, secondo Forge, si desumono dall'azione fisiologica della pilocarpina: così è da ripudiarsi negli ammalati con febbre alta ed in preda a fenomeni di prostrazione di forze. Tenendo conto della rapidità di sua azione, la pilocarpina non può essere applicata quindi in tutti i casi e non rimpiazzerà mai la toracentesi, tanto meno quando questa venga richiesta come atto d'urgenza. Richter commendò vivamente l'uso della pilocarpina contro l'ascite sintomatica delle malattie del fegato: il De Renzi in 2 casi non ne ebbe invece risultato alcuno.

Nelle idroemie semplici (pellagrosa-malarica) la pilocarpina spesse volte fa scomparire gli edemi e togliendo in tal guisa l'inibizione sierosa della mucosa gastro-intestinale, può agevolare la digestione, l'assimilazione e permette che poi riesca più efficace la cura ricostituente.

Sempre in base all' azione idrogoga della pilocarpina si studiò su larga base la sua somministrazione nel trattamento delle infiammazioni acute e lente dei reni. Da numerose sperienze cliniche è assodato il valore di questo sistema di cura nelle nefriti acute, notando però che non tutte ne risentono uguale benefica azione, avendosi in taluni casi soltanto un lieve miglioramento nei fenomeni. Nella nefrite scarlattinosa vennero fatte in maggior numero le ricerche e si constatò che gli edemi, ad essa attinenti, vengono spesso notevolmente diminuiti, talchè nel frattempo può accadere la risoluzione spontanea del processo: con tale medicazione possono essere prevenuti, più spesso mitigati, i gravi fenomeni dell'intossicazione da diminuita od abolita eliminazione dell'orina.

Nella nefrite parenchimatosa cronica la pilocarpina è sopratutto efficace se le lesioni non sono di data molto vecchia. È in dubbio che sebbene la pilocarpina non eserciti influenza alcuna sul processo anatomico delle varie infiammazioni renali, tuttavia il suo uso può essere vantaggioso contro i fenomeni da queste dipendenti, perchè, specie in talune di esse, scongiurandone i sintomi più minacciosi, può permettere che nel frattempo abbia luogo la loro spontanea risoluzione. Appunto per ciò viene utilizzata contro i fenomeni da urinoemia e non poche sono le osservazioni cliniche (Semmola ed altri A.) che appoggiano questo trattamento.

In analogia a queste vedute si consigliò (Prochownick) la pilocarpina nell'eclampsia. Strizowed ne ebbe buoni risultati, Keaugh la dichiara pericolosa nel coma eclamptico, sopratutto perchè, i riflessi essendo indeboliti, il paziente è incapace di eliminare il flusso salivale e bronchiale, e così corre il pericolo della soffocazione. Invece l'agente può essere prezioso, secondo l'A., quando cominciano le convulsioni. Fluchard ebbe buoni risultati nella poliuria azoturica e semplice.

Si attribuì alla pilocarpina una azione ecbolica (Masmann): le esperienze cliniche mostrarono come essa non sia atta, come si credette da molti A., ad attivare il parto prematuro, mentre pare accertato che valga a rafforzare, durante il parto, le contrazioni dell'utero, quando siano alquanto deboli.

Dobbiamo sopratutto al Semmola il trattamento di talune dermatosi a mezzo della pilocarpina. I criteri fisio-patologici, relativi alle predette dermopatie, che suggerirono al Semmola questa medicazione, ebbero la conferma nei buoni risultati ottenuti. Così molti casi di eczema, di psoriasi ne ebbero notevole miglioramento o guarigione (Semmola-Campana per la psoriasi). Simon e Pick ebbero a lodarsene nella prurigine. Cantani raccomandò la pilocarpina nell'ossaluria, nella calcolosi renale, nella polisarcia, nella costituzione scrofolosa torpida, nella sifilide costituzionale: in tali condizioni avrebbe dovuto giovare, secondo l'A. perchè l'alcaloide col complesso delle sue azioni sull'organismo verrebbe ad accelerare, a modificare il ricambio organico. I risultati finora avuti, specialmente nella sifilide, non corrisposero a queste vedute.

Per la sua virtù scialogoga Cantani ritiene che possa riuscire utile negli avvelenamenti cronici dei metalli, che scelgono per via di eliminazione principalmente le glandole salivari, come ad es. il mercurio: si conoscono casi di mercurialismo e saturnismo cronico bene influenzati da questo trattamento. Czernicki, Testa usarono la pilocarpina con successo nelle parotiti (orecchioni) ed il primo A. attribuisce i buoni risultati avuti alla sua virtù scialogoga: lo stesso vide retrocedere in un caso l'orchite che si era sviluppata in seguito alla parotite.

La pilocarpina venne commendata contro la difterite: tra noi Le-

pidi-Chiotti richiamò l'attenzione su questo metodo curativo ed ideò di somministare l'alcaloide per clistere (3 centig. di cloridrato in 60 gr. di acqua). Secondo Archambault le iniezioni di pilocarpina, anche a dose alta, riescono del tutto inefficaci nei gravi casi di difterite; esse, tutt'al più, indurrebbero una maggiore facilità di distacco negli essudati. Payrandeau, dopo ricche sperienze, concluse che gli essudati pseudo-membranosi delle vie aeree, inaccessibili ai mezzi locali, si staccano e vengono eliminati più facilmente con l'uso dell'alcaloide, talchè questo trova indicazioni nel croup, nella bronchite pseudo-membranosa, avanti e specialmente dopo la tracheotomia, ma solo quando il pericolo derivi dalla presenza degli essudati cruposi nelle prime vie aeree e non dall'intossicazione difterica, contro la quale nulla affatto può la pilocarpina. Guttmann la raccomanda per bocca, ricorrendo alle iniezioni solo quando vuolsi una azione rapida, e secondo l'età dei piccoli pazienti prescrive 2-4 centig. di cloridrato di policarpina con 60-80 centig. di pepsina e 2 goccie di acido idroclorico in 80 gr. di acqua da darsi un cucchiaino da caffè ogni mezz'ora. Pegli adulti usa 4-5 centig. di cloridrato con 2 goccie d'acido cloridrico, 2 gr. di pepsina e 240 gr. di acqua, somministrando un cucchiaio da tavola ogni ora. Ad ogni somministrazione Guttmann consiglia di dare un cucchiaino od un cucchiaio da tavola, secondo l'età dei pazienti, di vino generoso per prevenire il collasso. Dalle recenti ricerche (1887) di v. Lax questo trattamento, colla formola di Guttmann, si mostrerebbe veramente efficace. Demme, Lepidi-Chiotti invece dall'uso del cloridrato di policarpina non ebbero risultati soddisfacenti. Nell'applicare questa medicazione contro la difterite, specialmente usando dosi alquanto elevate, conviene tenere d'occhio i fenomeni generali indotti dell'alcaloide, che è controindicato in tutti i pazienti molto affievoliti, sopratutto in quelli in preda a paresi cardiaca.

De Renzi, appoggiandosi sui risultati di Vulpian, consigliò la pilocarpina nei vizî valvolari del cuore (periodo dissistolico), affermando che, in relazione all'aumento della forza delle contrazioni cardiache, indotto dall'alcaloide, si ha diminuzione dei fenomeni tutti da stasi, concorrendo a produrre ciò l'azione idragoga del farmaco. Sée, non ammettendo l'azione tonica sul cuore, profitta solo della idragoga per valersene contro le idropisie cardio-renali. Non tutti gli autori accettano queste vedute: Albertoni, Queirolo ed altri ritengono anzi che la policarpina debiliti la forza del cuore e la controindicano formalmente, quando impiegata con altri intenti, se esiste debolezza cardiaca.

Essendo così controversa questa applicazione terapica della pilocarpina, è prudente non ricorrere ad essa come agente cardiaco, e ciò tanto più che numerosi sono i mezzi che indubbia, pronta, efficacissima hanno azione stimolatrice e riordinatrice delle contrazioni cardiache.

Altra serie di applicazioni trova la pilocarpina in oculistica. Essa in

collirio desta lieve spasmo del muscolo ciliare e forte miosi; per iniezione ipodermica, intenso spasmo del predetto muscolo e meno spiccata miosi. Riguardo alla miosi è da dirsi come essa sia seguita da una più stabile midriasi. Nella midriasi da disturbi uterini, nella neuroretinite sifilitica, nella opacità del vitreo dipendente da emorragie o da lesioni coroideali, nella irite ed irido-coroideite la pilocarpina diede buoni risultati, confermati per talune di queste forme assai di recente dallo Staderini. Venne pure commendata nei distacchi della retina, contro i quali riesce veramente (Petrucco), se piccoli; recentemente Staderini ebbe in questi casi solo un miglioramento, il più delle volte transitorio.

Altre applicazioni trovò la pilocarpina in condizioni speciali, nelle quali agirebbe, senza che si riesca del tutto a comprendere la cagione della sua efficacia. Pagenstecker ne ebbe ottimo risultato in un caso di singhiozzo ribelle ad ogni trattamento. Piogey con la pilocarpina ottenne rapidamente la guarigione di un caso grave di orticaria.

Fu usata la pilocarpina con successo nell'alopecia e si afferma che molti casi di calvizie furono notevolmente migliorati da pomate a base di pilocarpina.

Quantunque la pilocarpina riproduca l'azione del jaborandi pure dà minore salivazione e provoca meno facilmente il vomito.

Dosaggio. — Le foglie di jaborandi si prescrivono in infuso fervido alla dose di 3-4-5 grammi in 100-200 gr. di acqua, da consumarsi in 2 o più volte, piuttosto a brevi intervalli. Per i bambini la dose è di 1-1,50 gr. L'idroclorato di pilocarpina, per iniezione ipodermica, si prescrive come prima dose da $1/2$ centig. ad 1 centig. in 2 c. c. di acqua da farsene 2-3 iniezioni nelle 24 ore. Può essere somministrato sino a 2 centig. e mezzo nelle 24 ore. Il nitrato si prescrive nelle stesse dosi.

Nei bambini, per iniezione ipodermica, si comincia con 2-3 millig. di idroclorato per ogni iniezione, ripetendo questa dose 2 e talora 3 volte nelle 24 ore secondo l'urgenza del caso.

Internamente negli adulti si prescriva da 1 centig. a 3 per dose, fino a propinarne complessivamente 6 centigrammi in una giornata. Pei lattanti da 2 a 6 milligrammi per dose, nei bambini al di là di un anno da 4 a 12 milligrammi per dose. Quale antidoto l'atropina dà brillanti risultati, come fu dimostrato da Leiden e da Albertoni.

Formole. — Oltre alla sopracitata formola di Guttmann utile per la somministrazione interna, possono essere utili le seguenti:

1. Idroclorato di pilocarpina 0,10
 Lattucario 0,50

m. dividi in pillole uguali num. dieci.

Se ne diano quattro al giorno agli adulti.

Da usarsi nel catarro bronchiale acuto. Maragliano.

2.	Idroclorato di pilocarpina	0,025
	Cognac o vino di Champagne . . .	50,000
	Sciroppo di corteccia d'arancio . . .	25,00
	Acqua stillata	70,00

Per la tosse canina.

Nei piccoli bambini al dissotto di cinque anni se ne dia un cucchiaino da caffè dopo ogni accesso.

Nei bambini di età superiore ai cinque anni un cucchiaio da zuppa.

Albrecht.

3.	Idroclorato di pilocarpina	0,10
	Acqua distillata	10,00

Questa soluzione al 1/100 serve per iniezioni ipodermiche. Si comincia ad usarne negli adulti un mezzo grammo corrispondente a 0,005 di pilocarpina e si ascende progressivamente fino ad usarne 1 grammo, uno e mezzo, due per ciascuna iniezione (0,01 - 0,015 - 0,02 di idroclorato). Si adopera in tutti i casi nei quali si vuole provocare la diaforesi o le sciallirее e si può ripetere l'iniezione, occorrendo, due-tre volte, fino ad usare complessivamente 0,04 di idroclorato in un giorno. È utile eziandio nell' avvelenamento da atropina. Maragliano.

Bibliografia. — I lavori più importanti a consultarsi sono i seguenti:

Federschmidt, *Zur Wirkung des Pilocarpinum muriaticum*. Erlangen, 1877.

E. Scotti. *Ueber die Wirkung des Piloc. mur*. Berlin, Klin. Woch. 1877.

A. Loesch. *Ueber Pilocarp. Muriat*. Deuts, Archiv. für Klin. med., vol. XXI. — A. Fränkel. *Zur Lehre. der physiologischen und therapeutischen Wirkung des Piloc. mur. Charitè*, Annalen, 1878. — Nawrorky. *Eiwirkung des Pilocarpinum muriaticum aus den thierischen Organismus*, Centralblatt f. di med. Wiss. N. 6, 1878. — Curschmann. *Ueber Pilocarpin*. Berlin. Klin. Woch., 1877 N. 68. — *Zur Anwendung von Jaborandi und Pilocarpin*. Archiv. für Augenheilkunde, VIII pag. 248. — Leyden. *Ueber die Wirkung des Piloc. muriaticum*, Berli. Klin. Wochenschrift, 1877. — Albertoni. *Sull'azione e composizione del Jaborandi*, Arch. per le Scienze Mediche, vol. 3.° n. 18. — Id. *Sul veneficio per pilocarpina*; Italia Medica, 1881, n. 14. — De Renzi. *Sulla Pilocarpina*, Rivista Clinica e Terapeutica, 1883 n. 5. — Queirolo *Azione della Pilocarpina sul cuore*, nei Lavori dell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova, anno 1883-84 pag. 217 e seg. — L. Riess. *Ueber Anwendung des Pilocarpinus bei Lungenerkrankungen*, Berl. Klin. Woch. 1877, pag. 15.

II.

PIRIDINA

del Prof. VINCENZO PATELLA.

Farmacologia. — Sotto il nome di basi piridiniche sono raggruppate molte basi omologhe ottenute colla distillazione secca di molti corpi azotati. La piridina, che è il primo tipo di questa serie, si ricava d'ordinario dall'olio animale di Dippel e si trova nei prodotti di distillazione secca del catrame. In proporzioni più o meno piccole esiste la piridina nel fumo del tabacco, del legno di salice, ecc.; la si ha ancora come prodotto di combustione di alcuni alcaloidi, come la cinconina, la pilocarpina, la nicotina.

La piridina ($C^5 H^3 N$) è un liquido incoloro, molto mobile, assai volatile, di odor forte penetrante, alquanto analogo a quello dei tartufi, di un sapore bruciante. È solubile nell'acqua, alla quale impartisce spiccata reazione alcalina. Cogli acidi forma sali bene definiti, e dà anche sali doppî.

Il nitrato si presenta in lunghi aghi incolori, solubili nell'acqua, poco nell'alcool: si volatizzano col calore.

Il solfato cristallizzato, solubile del pari in acqua ed anche nell'alcool, è il sale preferibile per l'uso interno.

Azione terapeutica. — Nicola Frisi, nel 1843, espose i mirabili effetti che si ottenevano dal fumo dell'esca e della semplice carta da filtro, usate empiricamente in America per mitigare o combattere gli accessi asmatici. Fu solo nel 1880 che Vohl ed Eulenberg riconobbero che gli effetti utili dei prodotti di combustione delle predette sostanze, ma sopratutto del tabacco, erano dovuti alle basi piridiche che venivano a contenere.

Dalle ricerche poi di M. Kendrick e Dewar (1874), in accordo anche con quelle di Harnack e Meyer, risulta che l'attività dei singoli membri della serie qualitativamente è la stessa, ma tanto più intensa quanto più alto è il loro punto di ebollizione. Perciò per gli usi terapeutici si consiglia soltanto la piridina, come appunto venne fatto da Sée.

Questi e Bochefontaine si occuparono con diffusione di questo nuovo agente terapeutico.

Pertanto dalle ricerche di Vohl ed Eulenburg era risultato che le basi volatili contenute nel fumo di tabacco, a capo delle quali sta la piridina, agiscono validamente sulla mucosa delle vie respiratorie ed inducono una alterazione della respirazione, il cui arresto induce la morte, preceduta da manifestazioni dispnoiche. Il cuore viene dapprima eccitato

da esse, ma poi cade sempre più in preda a paresi colla diminuzione degli atti respiratorî, più prestamente estinguendosi l'attività respiratoria che la cardiaca. Non di rado compariscono contemporaneamente ai predetti fenomeni crampi tonici e clonici. Colla iniezione di queste basi o per effetto dei loro vapori, assai di rado si mettono in scena movimenti convulsivi.

Sée e Bochefontaine sperimentarono pei primi la piridina e, basati sulla conoscenza della sua azione sull'apparecchio respiratorio, con ricerche fatte su pesci e conigli, assodarono che essa diminuisce notevolmente l'eccitabilità del midollo oblungato e del centro respiratorio. Fu trovato dai predetti autori che, essendo nei cani, al principio delle loro sperienze, la pressione di 14 c. di Hg. e la eccitazione dei vaghi sezionati al collo facendola salire a 32, facendo delle iniezioni intravenose di un grammo di nitrato di piridina, ripetute più volte, se dopo queste si ripeta l'eccitazione centripeta dei nervi vago-simpatici, la pressione resta invariabile. Da ciò gli autori conclusero che la sostanza grigia del nodo vitale, impregnata di piridina, ha perduto la sua eccitabilità riflessa. De Renzi che studiò largamente l'azione della piridina e per primo ideò di somministrarla per bocca, trovò marcata assai la influenza riduttrice che essa esercita rapidamente sugli atti respiratorî nelle cavie, appena che sieno messe sotto l'azione dei vapori di piridina. Questo effetto, che prestamente poi si dilegua appena l'animale viene portato all'aria libera, si mette in scena con un contemporaneo, mite, assopimento dell'animale, nel quale non si verifica alcun notevole cambiamento di temperatura.

Colla iniezione sottocutanea di 30 a 60 centig. di piridina nelle rane il De Renzi trovò che queste muojono fra 12 o 24 ore, presentando generale rigidità muscolare assai spiccata e duratura. Le respirazioni che scemano rapidamente e sensibilmente, prima di sospendersi si fanno irregolari, talchè appariscono periodi di apnea. Le contrazioni cardiache, che dapprincipio si fanno leggermente più frequenti, scemano col considerevole rallentamento del respiro; esse però persistono per più ore dacchè è cessata del tutto la respirazione. In poche ore si manifesta paralisi generale con rigidità dapprima circoscritta ai muscoli dell'arto, nel quale fu praticata l'iniezione, rigidità che in seguito invade tutti gli altri muscoli.

Lungo tempo dopo cessate le contrazioni cardiache la stimolazione galvanica o meccanica può ridestarle.

Nelle cavie la piridina, introdotta nel retto, a piccola dose, 5 gocce, non resta senza effetto. Con l'injezione sottocutanea nelle varie esperienze di De Renzi furono osservati fenomeni diversi da animale ad animale, in relazione all'esito letale. Così una cavia venne a morire colla injezione di un grammo sotto la cute in 4 ore, mentre altra con 2 grm.,

soccombette dopo 6 ore. Il precipuo effetto in questi animali fu la perdita dei moti volontarî, che si stabilisce rapidamente, mentre la sensibilità ed i movimenti riflessi perdurauo a lungo.

L'influenza sul numero delle respirazioni è assai minore: la cavia può trovarsi distesa al suolo e presentare il predetto numero quasi normale: le pulsazioni cardiache non subiscono variazione numerica: esse si presentano assai rinforzate. Anche quando l'animale offre notevole abbassamento di temperatura e presenta 7 respirazioni al minuto, si constatano nello stesso tempo 40 rivoluzioni cardiache.

In un cane, nel quale il De Renzi injettò sotto la cute un grammo di piridina, il numero delle respirazioni non subì riduzione alcuna, anzi aumentò nei primi minuti dopo l'injezione, s'accrebbe alquanto la temperatura e notevolmente il numero dei battiti cardiaci, contrassegnati da una spiccata validità.

Dalle ricerche finora fatte sulla piridina, specie da quelle del De Renzi, emerge adunque che la sua azione varia alquanto secondo la specie dell'animale e la dose adoperata. La sua azione sulla respirazione è meno evidente nei cani e cavie che nelle rane, e ciò quanto più alta fu la dose adoperata. L'azione sul cuore si è mostrata sempre evidente, talchè De Renzi attribuisce alla piridina una evidente azione cardiocinetica. Le ricerche fatte sull'uomo sano e sull'ammalato fecero constatare la diminuzione degli atti respiratorî con contemporaneo aumento della forza delle contrazioni cardiache; il primo fatto si rende sopratutto evidente quando il soggetto si trovi in speciali condizioni morbose, delle quali in seguito sarà fatta l'esposizione. Il numero delle sistoli diminuisce dopo l'uso della piridina, nel mentre che aumenta la pressione arteriosa, misurata colla sfigmomanometro del Baasch, e nei casi di azione cardiaca irregolare questa acquista tendenza a farsi regolare per effetto della piridina.

Il De Renzi constatò inoltre che questa esercita una evidente azione disinfettante, rallentando o diminuendo la decomposizione putrida della carne, la fermentazione acida del latte e quella ammoniacale dell'orina; da questa proprietà della piridina il De Renzi trasse delle nuove applicazioni terapeutiche.

Applicazioni cliniche. — L'ignoto più completo avvolgeva l'azione efficace dei prodotti volatili della combustione di quelle sostanze, che empiricamente furono vantate contro gli accessi asmatici. Tutti i gaz provenienti dalla combustione delle piante (stramonio-belladonna-tabacco) contro tali accessi adoprati, furono invano invocati prima della conoscenza della piridina, per spiegarne l'effetto favorevole. Le ricerche di Sèe e Bochefontaine fecero riconoscere nella piridina uno dei mezzi più efficaci per combattere sopratutto gli accessi asmatici in atto.

Il metodo di somministrazione adottato dagli autori, preferito ancora in oggi da molti clinici, fu quello della inalazione. L'assorbimento è imme-

diato, la piridina comparendo subito nelle orine. L'oppressione scema, la respirazione si fa più o meno libera, e nel paziente, in preda all'accesso asmatico, sempre meno viva va facendosi la sete di ossigeno: il cuore resta calmo e regolare. Verso la fine della seduta che deve durare 20-30 secondi, durante i quali il paziente resta chiuso in un ambiente della capacità di circa 25 mc., o poco dopo di essa, il paziente viene colto da una invincibile tendenza al sonno: in questo periodo si constata evidente attenuazione dei riflessi, mentre la energia contrattile è solo debolmente diminuita: non si producono paralisi, convulsioni o tremori. Da stato siffatto risulta un beneficio rilevante, poichè siccome l'azione della piridina persiste, per un certo tempo, così tutti i pazienti, che scorrono le notti in preda a più o meno violenta ambascia respiratoria, godono di un riposo quasi assoluto con o senza sonno, per effetto delle inalazioni fatte durante il dì, sicchè ne reclamano la ripetizione nei giorni successivi. Dopo 2 o 3 sedute l'espettorazione si fa più abbondante, più facile e perde il carattere purulento ed il fetido, qualora in precedenza ne fosse stata fornita. In pari tempo, secondo Sée, si modificano le condizioni bronchiali, venendo a ripresentarsi su tutto l'ambito toracico il murmure vescicolare, con carattere normale, scompagnato affatto da anormali fenomeni. Sée dalle sue osservazioni conchiude che, qualunque sia la natura dell'asma, la piridina, dopo il trattamento jodico, che ne costituisce il vero mezzo curativo, è l'agente più efficace, più pronto per combattere gli accessi. Essa è superiore alla morfina (injezione), avendo un'azione più duratura e molto inoffensiva. Nell'asma nerveo-pulmonare, sempre secondo il Sée, si possono completamente far cessare con essa gli accessi. Nell'asma grave, complicato da lesioni polmonari permanenti, la cura deve essere continuata per 8-10 e più giorni, onde consolidare i risultati ottenuti: quando poi si tratta del cosidetto asma cardiaco, con o senza complicazione renale od idropica, la piridina può essere utilizzata per attenuare e talora vincere il più penoso, il più persistente dei fenomeni che opprimono il cardiopatico, cioè la dispnea continua o parossistica. Ulteriori ricerche di Sée, riferentisi a 50 individui, i più dei quali ottennero la assoluta e duratura scomparsa degli accessi asmatici, senza esser stati sottoposti al trattamento jodico, farebbero riconoscere nella piridina un vero mezzo di cura radicale, esente da qualsiasi inconveniente.

La forte influenza spiegata dalla piridina sul bulbo spiega facilmente la sua azione antiasmatica, evidente sopratutto in quella forma di asma che il Sée denomina pneumo-bulbare. Da tutte queste ricerche del Sée risulta evidente, che se la jodoterapia, considerata nella essenza della sua azione bulbare ed ipersecretoria, è il prototipo della medicazione curativa non solo degli ascessi d'asma (pneumo-bulbare), ma della stessa nevrosi, la piridina sta ad essa molto daccanto, considerata nella sua essenza di medicazione pneumo-bulbare, favorevole od indifferente alla secrezione.

Il Sée, che usò su larga scala la piridina, sempre per inalazione, ne proclamò la quasi assoluta innocuità, avendo constatato soltanto in qualche raro caso un leggiero stato nervoso e vertiginoso. Il Lublinski, che in numerose ricerche confermò l'alto valore antiasmatico della piridina, qualche volta presenziò dei fenomeni molesti, ad essa dovuti, punto però pericolosi. Così in un caso si mise in scena cospicuo tremore agli arti e nausea, in un altro, intenso vomito, vertigini e cefalea, in un altro caso si manifestò un accasciamento generale, talchè per breve tempo si sentì come paralizzato. Questi accidenti restarono senza conseguenze: afferma però il Lublinski che li ebbe ad osservare non così di raro, da non meritare una speciale attenzione. Si mostrarono sopratutto in que' soggetti decrepiti che, sofferenti da lungo tempo per enfisema, presentarono fenomeni di debolezza cardiaca e conseguente stasi. Perciò il Lublinski raccomanda molta cautela nell'impiego della piridina nei cardiopatici con insufficienze valvolari ed asma cardiaco, specie quando presentano il polso piccolo ed irregolare con fenomeni di stasi. Il Lublinski afferma che la piridina spiega efficace azione palliativa contro ogni forma di asma, ma sopratutto riesce efficace contro quello d'origine nervoso, il più delle volte, dandone una radicale guarigione. Le ricerche di Kovacs concordano nei loro risultati con quelle di Lublinski, avendo dimostrato che la piridina è un ottimo antidispnoico, anche nell'asma cardiaco, ed è il più delle volte un mezzo di cura radicale dell'asma nervoso. Anche le esperienze recenti di Kelemen mostrarono che la piridina ha una azione antiasmatica, la quale, sebbene non sia costante in tutti i casi e presenti notevoli differenze a seconda delle condizioni individuali, pure è la più sicura anco nella dispnea da affezioni polmonari, cardiache, renali. Mentre essa può troncare definitivamente, in breve tempo, l'accesso d'asma nervoso e talora anche quello cardiaco, essa non arriva, secondo Kelemen, che ad interrompere quello da enfisema, e le interruzioni non durano che 6-8-12 ore, passate le quali l'accesso si rinnova. Dandieu ebbe ottimi risultati in 8 casi di angina pectoris trattati colla piridina per inalazione.

Le ricerche di De Renzi, avendo affermato nella piridina un evidente potere cardiocinetico, fanno di essa un agente della medicazione sintomatica delle cardiopatie arrivate al periodo dissistolico. L'aumento della forza della contrazione cardiaca, l'aumento della pressione arteriosa, la tendenza delle contrazioni cardiache a farsi regolari, se dapprima aritmiche, questi fenomeni, constatati dal De Renzi, aggiunti al fatto della azione antidispnoica, da tanti autori constatata negli stessi cardiopatici, fanno della piridina in tali casi un agente di un valore speciale, sopratutto per la rapidità della sua azione, la quale poi ha anche il pregio di non riuscire mai cumulativa. Spetta ad ulteriori ricerche, afferma il De Renzi, di decidere in quali casi si debba preferire la piridina ed in quali la digitale. È da aggiungersi poi che essa si mostrò efficace nel combattere gli accessi stenocardici.

Pertanto è più da affermarsi che se quasi tutti gli autori (Sée, Kowas, Kelemen) assicurano che la piridina quasi non produce effetti dannosi e che anche usata nei cardiopatici, con cautela, non dà inconvenienti di sorta, il Lublinski, che fece le sue ricerche quasi contemporanee a quelle di De Renzi, ne controindica l'uso, come antidispnoico, quando i pazienti sieno molto depressi, quando l'attività del cuore è compromessa e vi hanno segni di forte stasi venosa.

Il De Renzi, basandosi sulla sua azione antifermentativa, somministrò la piridina, per uso interno e per inalazione, in casi di tubercolosi polmonare. Le osservazioni praticate sull'uomo e le esperienze analoghe sugli animali dimostrarono che questo nuovo agente terapeutico, se riesce molto utile, non possiede però un'azione sicura e radicale contro la predetta forma morbosa. E. Rosenthal di recente raccomandò l'uso della piridina contro l'angina difterica; servendosi delle inalazioni e meglio ancora delle pennellature delle parti ammalate con una soluzione acquosa al 10 per cento ebbe risultati assai favorevoli, avendo praticate le sue ricerche in 38 adulti e 26 fanciulli.

Dosaggio. — La piridina viene preferibilmente adoperata per inalazione. Se ne versano 5-6 gr., in un piattino che si porta in una stanza della capacità di 25 mc., entro la quale si trova il paziente, lasciandovi la piridina per 20-30 minuti primi. Non potendo far ciò, se ne versano 10-12 goccie in 40-50 gr. di acqua e si fa che il paziente inspiri i vapori, mettendo il liquido in un inalatore. Le inalazioni possono durare 15-30 minuti e possono essere ripetute 2-3 volte al dì, usando dello stesso liquido. Per uso interno (De Renzi) sono bene tollerate 4-5 goccie in acqua fino a 20-25 nelle 24 ore.

Bibliografia. — I lavori più interessanti a consultarsi sono i seguenti:

G. See. *Le traitement de l'asthme par pyridin*, Bulletin de thérapeutique, 30 Giugno 1885 e più utilmente dal punto di vista dell'applicazione terapica l'opera dello stesso See: *Les maladies simples du poumon*, Paris, 1886 pag. 163 e seg.

Lublinsky. *Anwendung des Piridins bei Asthme*, Deuts Med. Zeit. 1885 n. 89. — Kelemen. *Ueber den Heilwerth des Pyridins bei Asthme und auderen dispnoischen Zustanden:* Pest. med. clin. presse 1886 n. 22. — E. De Renzi. *Ricerche sulla piridina quale rimedio cardiocinetico*, Riv. di Clinica e Terapeutica n. 3, anno 1887.

III.

COCAINA

del Dott. Colpi, assistente nell'Istituto di Farmacologia sperimentale
della R. Università di Padova.

Storia naturale. — La cocaina è un alcaloide dell'*Erythroxylon coca* di Lamark.

Questa, chiamata cuca in peruviano, coca in spagnolo, ipadu in tupinico è un alberetto resinoso di pochi piedi d'altezza, con foglie alterne, ovali, integre, membranose, lunghe un pollice e mezzo circa, larghe uno, con nervature longitudinali. I fiori sono piccoli, biancastri, aggruppati e si hanno di maggio. Il frutto è una drupa rossa, oblunga e prismatica. Cresce nei luoghi caldi, umidi e boscosi sul versante orientale delle Ande, del Perù e della Bolivia, nella Confederazione Argentina e nella Colombia.

Prima della conquista di Pizzarro, la coca era riservata ai nobili ed ai sacerdoti degli Incas: ma da quel momento se ne volgarizzò l'uso. Gli Indiani attribuiscono ad essa la virtù di far sostenere il digiuno, di rifare le forze muscolari e le attività nervose. Il viaggiatore del deserto non ne porta mai sfornita la sua chuspa o saccoccia di pelle: prendendo da una a due dramme di foglie le unisce alla lieta, sostanza formata da patate cotte e cenere ottenuta da alcune piante e facendone un bolo od acullico lo tiene a lungo in bocca ruminandolo e spremendone il succo finchè resta solo la traccia legnosa delle foglie; può così fare allegro il cammino, compiendo, senza alimenti, lunghissimi viaggi, seguendo il trotto delle mule che transitano per quei deserti.

Il consumo della coca è da una mezz'oncia ad un'oncia al giorno in due volte, ma si ascende fino alle 6 ed alle 8 once al dì. L 'uso di unirvi l'alcali della cenere è una pratica razionalissima, poichè esso agisce sulla foglia di coca umida, come il bicarbonato di soda nella preparazione della cocaina, sdoppiando il sale di questa sostanza, che quindi viene messa in libertà e si trova sciolta nel succo, che lentamente si svolge dalla masticazione delle foglie di coca e che viene deglutito.

Pare impossibile, dice il Mantegazza, che una pianta, la quale serviva di alimento ad una intera nazione, rimanesse dimenticata, o quasi, per tre secoli dai dotti europei, e che poi poco se ne scrivesse. Adesso la coca si coltiva in fondo alle valli della Bolivia: le foglie si raccolgono nel secondo anno in due, tre volte, si seccano al sole in cortili di pietra, si involgono quindi in foglie di banano e si coprono con un tessuto gros-

solano di lana, formando un tambor composto di due cestos o pani, del peso complessivo di 25 libbre di sedici once.

Chi vuole usare la coca deve sceglierla di buona qualità, essendovene in commercio della pessima. Essa deve avere le foglie intere, con 3 nervature sottili, d'un bel verde chiaro e di odore aromatico che rammenta il fieno ed il cioccolatte. Masticata, cede facilmente al dente ed ha un sapore amarognolo, non disgutoso. Infusa nell'acqua calda le comunica un bel color verde, ch'è tanto più oscuro quanto peggiore è la sua qualità.

Analizzata, la coca contiene oltre la clorofilla, la legnosa e tutti gli altri principî comuni ai vegetali, due sostanze alcaloidee particolari: la cocaina, cioè, e la igrina che è poco studiata e pare di poca azione.

La cocaina può considerarsi come una metilecgonina benzoica, perchè riscaldata con l'acido cloridrico, si decompone in alcool metilico, acido benzoico ed in una base cristallizzata, la ecgonina ($C^9 H^{15} Ag O^3$). Cristallizza in prismi fusibili a 98^0, è inodora ed amaretta, quasi insolubile nell'acqua, solubile nell'alcool e nell'etere, nel cloroformio e negli olii grassi e volatili, di reazione alcalina e salificabile. Il sale di cocaina più usato è il cloridrato che cristallizza ed è solubile nell'acqua e nell'alcool ordinario, poco solubile nell'alcool assoluto e nel cloroformio, insolubile nell'etere. Il citrato di cocaina si presenta in piccoli cristalli deliquescenti.

I caratteri chimici della cocaina sono pochi: a) con una soluzione alcoolica di soda o di potassa caustica, più lentamente con la calce e l'ammoniaca, si decompone formando dell'etere benzoico e rimanendo solo po he tracce dell'alcaloide: b) la cocaina impura sotto l'azione degli acidi si colora spesso in verde; col reattivo del Majer si intorbida anche una soluzione al milionesimo: c) la soluzione di jodio nel joduro di potassio dà un precipitato rosso nella soluzione di 1 di cocaina su 7,500 di acqua ed una nubecola gialla in quella di 1 su 200,000: d) il cloruro d'oro dà un precipitato a foglie di felce, immediato nelle soluzioni diluite.

Per riconoscere le falsificazioni dee rammentarsi, oltre ai caratteri accennati, che la cocaina è solubile in 20 volte il suo peso di acqua acidulata con acido cloridrico e che due gocce di soluzione del suo cloridrato al ventesimo recano l'anestesia dell'occhio in 40″.

Azione locale. — La cocaina ha un'azione locale anestetica ed analgesica importantissima. Questa proprietà, già nota ai coqueros o mangiatori di coca, rilevata dai Gaedeke nel 1855 e dallo Spinoza nel 1875, veniva studiata dal Morend (1868), dal Von Anrep (1880), dal Frend e Köller (1884) e da molti altri. Le piante stesse si risentono di tale azione, ove vengano spruzzate di una soluzione di cocaina — 1 : 8 — (Tassi): così i fiori del *Crocus luteus*, del *Galanthus nivalis* restano aperti più del consueto e quelli dell'*Anemons coronaria*, dell'*Evanthis hiemalis* non si chiudono per molti giorni di seguito, anche sotto l'influenza della luce solare. Sugli organismi inferiori poi la cocaina, secondo alcuni, ha una

vera azione anestesica, sospendendone le funzioni vitali; secondo altri ha un'azione chimica, producendo modificazioni intime in essi e nel liquido di loro cultura.

L'azione anestesica ed analgesica della cocaina si spiega quando viene in contatto delle mucose o della pelle, sia previo denudamento dello strato corneo, sia per iniezione. Per studiare tale azione il Bert utilizzava gli impiagamenti prodotti dai vescicanti in diverse maniere, cioè, 1.° iniettando la soluzione della cocaina nella vescica non rotta. 2.° spennellando la superficie denudata dalla vescica. 3.° coprendo la parte denudata con filaccie imbevute di una soluzione di cocaina: ed otteneva gli stessi effetti anestetici ed analgesici del Ringer che fece esperimenti per iniezione sui Dr. Brok ed Arkle di Londra.

Stillando alcune gocce di soluzione acquosa ($2^0/_0$) di cloridrato di cocaina sulla congiuntiva oculo-palpebrale si ha bruciore e lacrimazione per 30″ e poi secchezza del globo oculare e spasmo dei vasi sanguigni, abolizione della sensibilità tattile e dolorifica e dilatazione della pupilla e della rima palpebrale. Dopo 7 o 10 minuti l'anestesia è scomparsa, ma rimane la midriasi che è massima dopo un'ora e poi comincia a dissiparsi. Continuando le instillazioni, l'anestesia si può diffondere ai tessuti profondi.

Per rendere più duratura l' azione di piccole quantità di cocaina, senza che rechi fenomeni generali, si ha il metodo del Corning, che consiste nel legare fortemente l'arto al di sopra del punto nel quale si fa l'iniezione ed a comprimere con un solido l' arteria principale dell'arto: in tal caso, se si fa l'iniezione prima di arrestare il circolo, gli effetti sono più intensi e duraturi. E si ha pure il metodo del Wagner che si fonda sulla proprietà che ha la corrente galvanica di attrarre i liquidi contenuti in un conduttore poroso nella direzione dell'anode verso il catode.

Mettendo sulla lingua qualche cristallo di un sale di cocaina o un po' di soluzione, si avverte il sapore amaro-aromatico, ma poi, per una zona più o meno estesa, secondo la quantità di cocaina applicata, si determina insensibilità, dimodochè non si avverte per un tempo più o meno lungo il tocco e neppure la puntura di spillo di una certa profondità e non si distinguono i diversi sapori, per cui non si trova differenza tra lo zucchero, il cloruro di sodio e gli acidi. Si avverte il caldo ed il freddo, ma non il dolore (Anrep). Anco la pituitaria, perde la sensibilità e non viene impressionata dai diversi odori (Bosworth). Il Testa conchiude dalle sue esperienze che la cocaina riesce non solo a scindere il potere motore dal sensitivo di un nervo misto, ma anco ad isolare la sensibilità termica.

Azione generale. — La cocaina alla dose di g. 0.01 per Kg. di peso (Anrep e Rossbach) produce nel cane un eccitamento cerebrale; l'a-

nimale non rimane un istante fermo, ma salta continuamente intorno al suo padrone, con respirazione accelerata, giulivo e festante per 1 a 3 ore senza mostrare di stancarsi. Con g. 0.015 per Kg. di peso, l'agitazione si fa più intensa e duratura: il cane cangia di un tratto la sua fisonomia, non conosce più il suo padrone, comincia a diventare irrequieto, a guaire lamentosamente ed a tremare ad ogni rumore. A poco a poco lo spavento ed il tremore vanno crescendo: l'animale fa con la testa movimenti di oscillazione continui, sempre più intensi e per impulsi motorî di altri gruppi di muscoli, pur stando al medesimo posto, eseguisce movimenti serpentini con l'intero corpo, in un certo ritmo. La respirazione si fa accelerata, affannosa, la pupilla dilatata, la pelle calda e la mucosa orale asciutta. Dopo 15 minuti la paura e l'angoscia cessano e subentra un' allegria senza freno : i segni dell' affetto vengono espressi nel modo il più esaltato. Come preso da una forza magica, il cane salta continuamente in giro attorno all' osservatore, non obbedendo o meglio non potendo obbedire alla voce che lo richiama. Dopo 3-4 ore diviene tranquillo gradatamente: il respiro si fa meno frequente, la temperatura cutanea si abbassa: ha stanchezza e sonno tranquillo: ma la pupilla rimane ancora midriatica: dopo poche ore il cane è completamente ristabilito ed ha fame. A dose maggiore si ha rapida successione di tali fenomeni, accompagnati da convulsioni toniche e cloniche, perdita della coscienza ed agitazione continua per più di un'ora.

Dai diversi esperimenti sugli animali e sull'uomo, fin qui compiuti si può concludere ai seg. fenomeni, che la cocaina produce sulle diverse funzioni dell'organismo.

Sul cuore (Bejer) essa ha effetti rapidi ed uniformi, eccitandolo a piccole dosi, recando azione inibitrice della sistole ventricolare a dosi medie e fermandolo in diastole ad alta dose.

Sui vasi sanguigni la cocaina (Bejer, Livierato) reca sempre contrazione, indipendente dal sistema nervoso. La pressione del sangue si eleva dopo le dosi medie, dietro le alte dosi si abbassa rapidamente.

La respirazione viene sempre accelerata, eccessivamente dopo le alte dosi e dispnoica; a dose tossica, il respiro cessa prima che il cuore s'arresti.

La temperatura cutanea si eleva e dopo morte in un animale avvelenato con alte dosi di cocaina la temperatura salì a 44°4, secondo il Brown-Sequard.

I movimenti intestinali sono attivati. Gli intestini dapprincipio diventano affatto pallidi ; seguono poscia energici movimenti peristaltici della durata di 5-10 minuti; indi i vasi tornano a dilatarsi ed i movimenti intestinali rendonsi nuovamente molto deboli, oppure cessano del tutto.

La secrezione salivare e mucosa diminuisce: la secrezione urinaria non viene essenzialmente influenzata.

Il sistema nervoso centrale viene colpito in quasi tutte le sue parti ed evidentemente non già per i disturbi di circolo, ma per un'influenza diretta a cui soggiacciono le cellule nervose. A piccole dosi se ne ha un'azione eccitante: la fatica fisica e mentale sparisce, la mente si fa chiara, le idee sono limpide, la parola facile ed esaltata e se ne ha aumento dell'irritabilità reflessa del midollo. A dosi forti se ne può determinare uno stato convulsivo che può giungere sino al vero tetano e paralizza la sensibilità generale.

La cocaina eccita prima la corteccia cerebrale e poi gli altri centri cerebrali, specialmente i motori, quindi i centri bulbari e poi gli spinali. Si ammette che agisca specialmente sui canali semicircolari, perchè si hanno vertigini, disturbi di equilibrio e movimenti circolari. L'azione sul bulbo ha le sue conseguenze specialmente sulla respirazione. L'azione vaso-motoria non è centrale, secondo Bejer, e Laborde ha ottenuto infatti l'elevamento della pressione anco nei cani curarizzati. La paralisi vascolare si ha pure negli organi staccati dall'animale, per cui non può dipendere che da paralisi dei gangli vascolari.

Applicazioni terapiche. — L' azione anestetica ed analgesica della cocaina si adopra largamente dalla terapia pratica, in tutte le specializzazioni da cui vien partito lo scibile medico.

Per le malattie del tubo digerente nelle stomatiti in genere ed in quelle ulcerose in ispecie, nei casi di spasmi dell' esofago, sia primitivi, sia secondarî a carcinomi od a restringimenti di questa parte del tubo digestivo, nel sondaggio dell'esofago per la lavanda gastrica, nella disfagia dei tubercolosi, con pennellature sulla epiglottide, la cocaina riesce di grande vantaggio. Così pure in molte malattie dolorose dello stomaco, in casi di intolleranza della mucosa gastrica, fin qui creduti di difficile cura, nella pollichifagia dolorosa, essa ha sempre dato risultati veramente confortevoli. La cessazione del vomito avviene in modo istantaneo o graduale, per lo più notevole sin dal primo giorno, si abbia esso per ulceri gastriche, per abnormi fermentazioni, o da azione reflessa nella tosse tubercolare, nella pertosse, ecc.

Ancora non si sono stabilite con sicurezza le indicazioni della cocaina nelle malattie del cuore: in molti casi di asma però (Beschoner, Voltering, Rusconi), alcuni dovuti ad enfisema polmonare con gravi lesioni cardiache secondarie, altri ad uremia da grave lesione renale, le iniezioni di cocaina possono recare non lieve utilità.

Il Livierato, facendo studî sull'azione fisiologica e terapeutica della cocaina nella clinica del Maragliano, osservò che nelle nevralgie, essa scema il dolore e infine l'abolisce, sia nel luogo ove è stata fatta l'iniezione ipodermica, sia a distanza.

In pediatria tornano specialmente utili le pennellazioni alle fauci e le inalazioni di cocaina nei parossismi di soffocazione per faringo-laringiti, nello

spasmo glottideo, nella pertosse con una formula generale: cloridrato di cocaina ctg. 6-10, acqua distillata g. 45, clorato di potassa, acqua di mandorle amare ana ctg. 50 (Prior, Pott, Bianchi, Gräffner). E contro la pertosse venne adoperata ad uso interno di 10-20 cg. al giorno dal Bianchi di Firenze che ripetutamente in tali casi ebbe a rilevarne una maggiore regolarità delle funzioni del circolo e del respiro, una diminuzione nel numero e nella frequenza degli accessi, una cessazione assoluta del vomito, un migliore appetito, e se vi erano disturbi intestinali, la regolarità completa delle funzioni gastro-enteriche, salvo la concomitanza di una forma bronco-alveolare.

In psichiatria (Morselli e Buccola) la cocaina venne usata in individui affetti da malinconia semplice o da malinconia con stupore: in quella, a dose crescente (g. 0,015, g. 0,10), cedè l'insonnia, i moti e la parola si fecero più pronti e vivaci, all'inerzia successe l'attività, al disgusto il desiderio del cibo, ai disturbi intestinali la regolarità di queste funzioni, ed alla espressione triste una più gaia: in questa con ostinato mutismo, con formazione attiva di idee tristi, si ebbero quegli effetti più miti, ma vantaggi maggiori nelle funzionalità di nutrizione e nella estrinsecazione della vita psichica e dei moti. E tali risultati furono comprovati dall'Obersteiner, dal Brower, dal Bauduj.

Il Rosenthal la vide utile nelle nevrastenie complicate da atonia dello stomaco e da cardialgia: il Freund nella dipsomania, producendo la insensibilità della mucosa.

Una delle questioni importanti circa le proprietà terapeutiche della cocaina è quella che si riferisce al suo valore come mezzo di vincere o diminuire la morfinomanìa e lo Schmidt ed il Rank conclusero che essa torna utilissima in tale cura, perchè rende più mite l'uso della morfina e disabitua il malato da essa senza recargli alcun danno, purchè man mano che si scema la dose della morfina, si aumenti quella della cocaina. Non di rado però in tali casi succede, come han notato il Bauduj e l'Erlemejer, che alla morfinomanìa conseguiti la cocainomania, una forma speciale di intossicamento terapeutico dell'organismo, che offre caratteri assai più notevoli di quello al quale si sostituisce. Nel cocainismo acuto si ha deglutizione difficile, fauci secche, sete scarsa, abolizione dell'appetito, nausee, non vomito, aumento del torpore intestinale che cede solo a forti purganti, sospensione o esagerazione delle funzioni sessuali, rumori negli orecchi, iperemie cutanee (Bianchi). Con l'uso molto spinto si avrà lo stomaco spossato, la forza muscolare e l'attività cerebrale languente, esaurita, e ciò ci dice chiaramente che la cocaina non crea, ma solamente desta l'attività chimica interstiziale, e consuma materie muscolare e nervosa. Si prendano infatti due cani e si mettano a dieta assoluta per farli morire d'inanizione, poi si somministri ad uno della infusione di foglie di coca, ed i cani morranno entrambi dopo 5 o 6 giorni, ed anco

prima quello che ha mangiato la coca, e se si pesano, essendosi pesati anco prima di sottoporli all'esperimento, quello che ha preso la coca, e per essa quindi la cocaina, avrà subìto maggiori perdite (Moreno). Ed il cocainismo cronico porta alterazioni alle radici dentarie, diminuzione della vista, dell'udito, comparsa di allucinazioni e di illusioni, abolizione dell'appetito, sproporzione fra l'astensione del cibo ed il dimagramento, insonnia, eccitazione delle funzioni sessuali, demoralizzazione generale. A tale proposito è da notarsi che il nitrito d'amile e la morfina possono essere gli antidoti della cocaina producente un avvelenamento acuto e che il cloralio e la morfina possono esserlo dell'intossicazione lenta di cocaina.

Dal Doleris fu adoperata la cocaina nel parto, facendo pennellazioni di una soluzione glicerica, al 4 $^0/_0$, al collo dell'utero e della vagina e tanto lui quanto Dubois e Ieannel han trovato, che le contrazioni uterine non ne vengono indebolite, nelle primipare non si ha il dolore dipendente dalla dilatazione della bocca dell'utero e vengono annientati i dolori provenienti da compressioni di tronchi nervosi nel bacino, da distensioni di nervi sopra e sotto vaginali del collo e della vagina ed i dolori da espulsione dalla vulva.

Contro le ragadi del seno nell'allattamento l' Unna ha veduto utilissima la cocaina per lenire il dolore e portare pronta cicatrice.

I crampi dolorosi riflessi dello sfintere vaginale sono assai facilmente sedati, ma quelli che sono provocati dal coito in certi varí casi sono guariti, in altri subiscono solo un miglioramento passeggiero durante l'azione del medicamento e poi tornano dolorosi e potenti come prima.

Secondo il Johnetra nelle operazioni della vagina e del collo dell'utero che per lo più richiedono la narcosi eterea e cloroformica, spesso con pericolo, sempre con danno della paziente, è da preferirsi l'anestesia cocainica, specialmente quando vi sia malattia di cuore o dei reni concomitante.

Il Labus l'ha poi trovata utile per l'esame laringeo-nasale, per la cura palliativa del dolore nelle ulceri dell'epiglottide, nell'epitelioma ulcerato della faringe, per render facile l'esportazione di tumori nelle cavità retro-nasali, per l'ignipuntura dei follicoli faringei e delle tonsille, per l'urocotomia, e per i più delicati atti di cauterizzazione e di taglio nella laringe.

Nella corizza dei neonati e introducendo 6 volte al giorno nelle cavità nasali 2 gocce di soluzione al 2 per cento di cocaina si ottiene in pochi giorni la guarigione della forma morbosa.

Il Köller fu il primo che intravide l'azione anestetica della cocaina sull'occhio e che ne dettò le prime applicazioni utili contro i dolori e la fotofobia della congiuntivite con ulceri corneali, delle cauterizzazioni col nitrato d'argento e l'uso pratico nell' anestesia locale per estrazione di corpi estranei dalla cornea, per l'ignipuntura, ecc.

Lo Skell l'adoperò nell'estrazione di cateratte nell'iridectomia, nella cornea conica, nella tenotomia, nell'estrazione dei corpi estranei, nello pterigio, ottenendo effetti dubbî nelle operazioni delle vie lagrim ali e come midriatico.

L'azione anestesica ed analgesica della cocaina è stata infine largamente sfruttata nella terapia chirurgica. Per ottenere l'anestesia della cute ai tagli occorre fare delle iniezioni più o meno numerose, secondo l'area che deve essere così operata. È stata trovata utilissima nelle scottature di II o III grado, nell'apertura di ascessi, nelle suture della cute spesso così dolorose, nelle operazioni di fistola vaginale o rettale, nella asportazione di nodi emorroidari, nella estirpazione di epiteliomi al zigoma, alle labbra, ecc.

Per la cocaina si rende più tollerabile la sondatura dell'uretra e spesso si possono vincere dei restringimenti dovuti solo a spasmi localizzati.

Le iniezioni di soluzioni di cocaina si sono poi trovate utilissime pure nella odontalgia, nella iperestesia della dentina, quando deve essere resecata per preparare le località che devono essere otturate, nella estirpazione della polpa, nei dolori della prima dentizione, nella estrazione dei denti adoperando perciò la corrente continua, la quale fa penetrare i liquidi attraverso i tessuti anche i più densi (Bianchi).

Posologia e farmacopea. — Il sale di cocaina più adoperato è il cloridrato, perchè il più solubile e il meno igroscopico e le soluzioni anestesiche si preparano con l'acqua distillata dall'1 al 10 e più $^0/_0$, secondo i casi. Le soluzioni al 4 $^0/_0$ bastano per l'anestesia dei tessuti superficiali in condizioni normali: ma in tessuti iperestesici, estesi e profondi, in operazioni lunghe ne occorrono di più potenti.

Si fanno in generale iniezioni o pennellature o instillazioni con soluzioni deboli, ma sono più utili le soluzioni forti, che danno un senso di bruciore ai tessuti. Per avere buoni effetti occorre prima ben lavare le parti su cui si porta la cocaina. E le applicazioni sue oltre che con i modi accennati possono pur farsi per inalazioni, per polverizzazioni a mezzo di un nefogene, con la corrente elettrica o con suppositorii speciali.

La soluzione per le iniezioni ipodermiche deve essere preparata di recente o conservata in boccetta ermeticamente chiusa con l'aggiunta dell'1 $^0/_0$ di acido borico (Squill) o meglio mettendo p. 2-5 di sale, 20 di glicerina e 30 di acqua distillata. Internamente si è adoperata sino alla dose di cg. 30: ma Bianchi l'ha spinta sino a gr. 1 in soluzione acquosa aggiungendo un sciroppo aromatico. Le pasticche di Vigier alla cocaina ne contengono cg. 1 ciascuna. Le tavolette di Hartindalle contengono 2,4,5 mg. di cocaina. La pomata di vasellina si prepara al 20 $^0/_0$.

Formola 1. — Idroclorato di cocaina gr. 1.00
Alcool rettificato » 2.00
Acqua stillata » 8.00

Per pennellature delle mucose del faringe e della laringe.

Felinek.

Formola 2. — Idroclorato di cocaina gr. 1.00
Acqua stillata » 5.00

Nelle gastralgie e nel vomito delle isteriche 5 gocce ogni volta in un cucchiaio di zuppa.

Si può ripetere quattro-cinque volte al giorno.

Maragliano.

Formola 3. — Idroclorato di cocaina . . . gr. 1.00
Acqua stillata » 10.00

Per injezioni ipodermiche contro le nevralgie se ne inietta mezzo-uno centimetro cubo per volta.

Si possono ripetere due-tre injezioni nel corso della giornata.

Maragliano.

Bibliografia. — Mantegazza. *Annali univ. di med. e chir.* vol. 167. — Gosse. *Monographie dell'Erjthroxilon coca,* Bruxelles, 1862. — Fluckiger. *Pharmaceutische Zeitung,* 27 febbraio 1886. — Giessel. *Pharmaceutische Zeitung,* 20 marzo 1886. — Charpentier, *Soc. de biologie de Paris,* 11 Gennaio 1885. — Biggs. *The Lancet,* 1885 p. 439. — Wagner. *Wien med. Blatter,* 1886 n. 6. — Beit *Note sur l'action de le cocaine sur la peau. Soc. de Biologie,* Janv. 1885. — Baudui. *New-York Med. Journ.* settembre, 1885 pag. 339. — Bejer. *Amer. Journ. of. med. sciences,* luglio 1885. — Berthold. *Centralblatt fur med. Wiss* 1885 p. 435. — Grosset. *Accademie des sciences,* 1885. — Feinberg. *Zur Cocainwirkung* Berliner, Klin. Woch, 1886. — *Bull. gen. de Therap,* 15 luglio 1886. — Kurz. *Gaz med. de Paris,* 1885. — Lublinski. *Memorabilier,* 1886. — Voltering. *Miltheilungen aus der Praxis* « *All. Med. Cent. Zeit* n. 47-48 » giugno 1886. — Peurose. *Medical News,* 19 giugno 1886. — Testa. *Influenza della cocaina sul ricambio materiale,* aprile 1886. — Livierato. *La salute,* anno 1885, p. 367. — Prior. *Die Behandlung des Keuchhustens mit cocain,* ecc. Berl. med. Woch n. 44-46. — Barbillion. *Revue mens. des maladies de l'enfance,* agosto 1885. — Gräffuer. *Allg. med. central.* Zeitung, 2 maggio 1885. — Morselli Bunola. *Ricerche sperimentali sull'azione fisiologica e terapeutica della cocaina,* Atti dell'Istituto Lombardo, 1881. — Obersteiner. *Wien. Med. Presse* n. 40, 1885. — Rank. *Central. für die gesammte therapie,* nov. 1885. — Vallè. *Deutsche med.* Zeitung 1885. — Iohnetra. — *The med. Record,* 17 luglio 1886. — Massucci. *Archivi Italiani di laringologia* 1885. — Paget *Brit med. Iourn* 21 febbraio 1885. — Havilland Hall. *The Lancet,* 21 novembre 1885. — Conway. *Cocaine in fracoms and dislocationes.* V. med. Iournal v. XLII pag. 623. — Rosemberg. *Cocain bei Behandlung von strictura urethal.* Wiener med. Presse 1885. — Brasseur. *Emploi de la cocaine dans les affections dentaires Paris Medical* gennaio 1885. — Hillischer. *Vien. med.* Wochen, gennaio 1885. — Martini. *Giornale della R. Accademia di med. di Torino,* luglio 1885. — A. Bianchi. *Storia delle ricerche fisiologiche e terapeutiche sulla coca e sulla cocaina.*

IV.

QUEBRACO BIANCO

(Quebracho blanco. Aspidosperma quebracho)

del prof. G. Cesari di farmacologia a Modena.

È una pianta della famiglia delle Apocinee, che vegeta abbondantemente nella Repubblica Argentina, nei dintorni di Santiago e nella valle di Catamarca.

Per caratteri botanici, composizione chimica ed azione fisiologico-terapeutica essa si distingue da molte altre piante appartenenti a famiglie diverse le quali vanno sotto il nome di Quebraco.

In seguito alle ricerche fatte da Fraude, Bayer, Hesse, Penzoldt e Volhard pare accertato che la corteccia sia la parte da preferirsi di questa pianta, a scopo terapeutico, in quanto che in essa vennero riscontrati i seguenti principî attivi: l'*Aspidospermina* (così denominata dai chimici Fraude e Bayer) combinata all'acido tannico, l'*Aspidospermatina*, la *Quebracina*, la *Quebracomina* (*alcaloidi*), l'*Aspidosamina* o *Aspidosairina* e l'*Ipoquebracina* (*alcaloidi amorfi*). Inoltre l'Hesse ha riconosciuta nella corteccia stessa una sostanza indifferente, analoga agli alcool, cui dà il nome di *Quebracolo*, che si estrae dalla scorza in discorso mercè l'etere e il cloroformio.

Dal legno di questa pianta sembra infatti che non si possa ricavare verun alcaloide, sebbene le prime esperienze del Penzoldt sieno state fatte ad un tempo colla corteccia e col legno. Eloy ed Huchard accennano pure a studî fatti colla radice, già commendata contro diverse maniere di dispnea, ammettendo in questa la presenza di quattro sostanze attive, tutte con simboli differenti e diverse proprietà fisiologiche e tossiche, cioè la *Quebracina*, l'*Ipoquebracina*, l'*Aspidospermina* e la *Aspidospermatina*.

La corteccia di Quebraco ha uno spessore di 1-2 centimetri: è di colore giallastro-cupo esternamente con rugosità e screpolature biancastre; all'interno è più gialla, liscia, di tessitura fibrosa, compatta, è piuttosto pesante, inodora, di sapore amaro-piccante e persistente, contusa e ridotta in polvere si presenta di colore giallo ed il suo sapore si avverte più marcato; non tinge, nè comunica alcun sapore all'acqua dove si tenesse immersa, qualora però all'acqua distillata si aggiungessero poche gocce d'acido cloridrico, la stessa si colorirebbe in giallo fosco e acquisterebbe un sapore amaro astringente: ingiallisce l'etere solforico e intorbida in bianco sporco l'alcool, comunicando a questi veicoli il suo sapore caratteristico.

Pare che i medici di Cutuman, secondo ancora l'opinione di Schickendanz, usino da molto tempo come *febbrifuga* la corteccia di quest'albero, tenendola in egual pregio della corteccia di China. Dicesi altresì che dagli indigeni dell'America Meridionale venga usata per le sue proprietà *tonica*, *antiasmatica* e *astringente*.

Importata in Europa, primo a sperimentarla fu il Penzoldt di Schuchabanz in Erlangen, il quale nel 1878 fece conoscere i risultati delle sue esperienze fisiologiche e cliniche sopra animali e sull'uomo concludendo, che sotto l'influenza di una soluzione acquosa dell'estratto alcoolico ottenuto dalla corteccia ben polverizzata, aveva osservato *diminuire la frequenza del polso e del respiro*.

Berthold, Pribram, Picot non solo confermarono dipoi le osservazioni fatte da Penzoldt, ma il primo di questi esperimentò eziandio l'Aspidospermina.

Successivamente seguirono altri sperimentatori in Germania, Italia, America, Inghilterra e Francia, tra i quali vanno ricordati Lutz, Landois, Eulemburg, Kobert, Sekodai, Kranth, Bozzolo, Hansen, Cesari, Maragliano, Laquer, Guttmann, Harnack, Hoffmann, Petrone, Larrion, Andrew, Smith, Burkart, Eloy, Huchard, Hoebel, Bourdeaux, Labadie-Lagrave, Ellis, nonchè il chimico Arata ed i botanici Schlecktendal e Griesebach; usando taluni i diversi preparati galenici del Quebraco bianco; altri l'Aspidospermina del commercio, la quale, secondo l'opinione di Hesse confermata da Henri Huchard-Bull, non sarebbe altrimenti che un miscuglio dei preindicati alcaloidi; pochissimi altri l'Aspidospermina pura, stante la somma difficoltà di potersela procurar tale; e finalmente qualcuno sperimentando la Quebracina a preferenza degli altri principî attivi menzionati.

Sistema digerente. — Tutti gli sperimentatori sono d'accordo nell'ammettere che la soluzione acquosa dell'estratto alcoolico di Quebraco bianco, opportunamente amministrata, non cagiona alcun disgusto nè intolleranza e neppure dà luogo a veruna azione concomitante o sucessiva dannosa.

Harnack ed Hoffmann hanno constatato invece che tutti gli alcaloidi del Quebraco producono un effetto nauseoso, ma soltanto l'Aspidosamina determina il vomito. Hanno osservato inoltre che, sebbene occorrano dosi molto più elevate di Aspidosamina che non di Apomorfina per ottenere l'azione emetica, tuttavia il modo di agire di queste due sostanze è alquanto simile nelle rane, abbenchè non succeda lo stesso nei mammiferi: vi ha di più la differenza che, mentre l'Apomorfina ha l'inconveniente di eccitare violentemente i centri nervosi, specialmente il centro respiratorio, al contrario l'Aspidosamina rallenta dapprima la respirazione, indi la rende superficiale.

Nelle mie esperienze coll'Aspidospermina non ho veduto che nei cani

manifestarsi spesso il vomito e rendersi più frequenti le defecazioni. Eloy ed Huchard però hanno notato che l'Aspidospermina e l'Ipoquebracina producono diarrea.

Secrezioni. — Eloy ed Huchard affermano ancora che la Quebracina l'Ipoquebracina, l'Aspidospermatina e l'Aspidospermina (questa specialmente nelle cavie e nei conigli) determinano una ipersecrezione dei reni, delle glandole intestinali e salivari (nei cani). E infatti questa ipersecrezione salivare era stata notata anche dal Penzoldt nei cani e nell'uomo sottoposti all'azione del Quebraco, come è stata avvertita da me nei conigli e nei cani tanto sotto l'influenza della droga madre, il Quebraco, che del suo alcaloide, l'Aspidospermina.

Il Penzoldt ha osservato finalmente che, per effetto del Quebraco, si avverte talvolta nell'uomo una sensazione di calore, specialmente al capo, ma non molesta, ed un aumento della traspirazione cutanea; ma io non ho potuto constatare, appunto nell'uomo sottoposto all'azione del Quebraco, che talora soltanto un senso di calore in particolar modo al capo.

Eloy ed Huchard ritengono infine che i prodotti residuali abbiano la stessa azione propria degli alcaloidi predetti sulle glandole intestinali e sui reni.

Respirazione. — Il prof. Maragliano, in seguito alle molte ed accurate sue osservazioni raccolte nella propria Clinica di Genova, ha concluso che, l'estratto alcoolico di Quebraco, la Quebracina ed un po' meno l'Aspidospermina possono avere influenza sulla diminuzione nella frequenza respiratoria, solo però quando questa oltrepassi i limiti fisiologici e non sia legata a lesioni di natura organica e meccanica, ma la frequenza del respiro sia dovuta invece a disordini funzionali; sebbene possano queste sostanze portare un miglioramento temporaneo anche nelle malattie acute e croniche dell'apparecchio respiratorio e del cuore.

Dal complesso delle esperienze praticate sugli animali e sull'uomo da non pochi sperimentatori, tra i quali Penzoldt, Cesari, Harnack, Hoffmann, Petrone, Eloy, Huchard, Maragliano, ecc. sembra pertanto si possa ritenere che: tanto il Quebraco come l'Aspidospermina, che di tutti i principî attivi contenuti nella sua corteccia è il più energico modificatore dei movimenti respiratorî, producono: 1.° una influenza maggiore sulla frequenza della respirazione costale, anzichè addominale: 2.° una diminuzione nel numero delle respirazioni (rane, conigli, cani, uomo): 3.° una diminuzione nella profondità inspiratoria (uomo): 4.° un'aumentata ampiezza dei movimenti respiratorî, nella proporzione di 1-5 entro 8-15 minuti; 5.° un senso di sollievo al petto, rendendolo più libero (uomo); 6.° un vario grado di dispnea dapprima (rane, conigli, cani), più fugace in questi ultimi animali: 7.° una passeggiera aritmia dei movimenti respiratorî (cani, uomo). — Onde si ammette che queste sostanze sieno dotate di azione deprimente sui nervi respiratorî.

La Quebracina, secondo Harnack e Hoffmann, eserciterebbe un'azione paralizzante sulla respirazione, tanto nelle rane che nei mammiferi. La profondità dei movimenti respiratorî ed il ritmo non verrebbero, a parere di Eloy e Huchard, alterati per effetto della Quebracina, nè dei prodotti residuali dell'Aspidospermatina, ma solo sarebbero leggermente modificati dall'Ipoquebracina.

Circolazione. — Penzoldt ha osservato che tanto la soluzione acquosa dell'estratto alcoolico di Quebraco, quanto l'Aspidospermina producono nelle rane una notevole diminuzione nella frequenza delle contrazioni cardiache, fino a seguirne l'asfissia; nei conigli e nei cani sottoposti ad esperimento, mentre Penzoldt dice che per effetto del Quebraco l'azione del cuore e la pressione sanguigna rimangono inalterate, invece Eloy, Huchard e Petrone sono concordi nell'ammettere che in questi animali, conigli e cani, per causa dell'Aspidospermina avviene un rallentamento e indebolimento dei battiti cardiaci; nell'uomo poi, secondo lo stesso Penzoldt, il Quebraco produce solo raramente ed in modo appena sensibile la diminuzione delle pulsazioni cardiache ed arteriose; mai dà luogo a sonnolenza ed a vertigini.

Harnack ed Hoffmann affermano che gli alcaloidi del Quebraco paralizzano rapidamente il cuore nelle rane, e quest'azione essere meno sollecita nei mammiferi, nei quali ordinariamente il cuore continua a battere anche dopo l'arresto completo della respirazione. Maragliano ritiene che l'Aspidospermina e la Quebracina possano esercitare tale un'influenza sul polso da far diminuire persino di venti le pulsazioni per ogni minuto primo: nota inoltre che, l'azione di questi due alcaloidi sulla pressione intrarteriosa, misurata coll'apparecchio di Basck, è pressochè indifferente.

Da ultimo, come Penzoldt aveva osservato che il Quebraco determina la turgidezza dei vasi periferici nei conigli e nei cani, così io e Petrone abbiamo constatato che, nei conigli l'Aspidospermina produce una forte injezione nella rete vascolare dell'orecchio, senza credere per questo che l'Aspidospermina agisca direttamente sul sistema circolatorio, ma piuttosto che i fenomeni preindicati sieno dovuti ad alterazioni dei centri vaso-motori (Cesari). Infatti, Eloy e Huchard ritengono che la Quebracina, l'Ipoquebracina ed i prodotti residuali non modifichino la circolazione.

Sangue. — L'azione, dice Penzoldt, che il Quebraco esercita sul sangue è ossidante: per provare la sua asserzione, egli suggerisce di mescolare in due vasi quantità uguali di sangue con uguali quantità di soluzione di Quebraco in un vaso e di acqua nell'altro, abbandonando per alquanto tempo a sè stesse le due mescolanze, si vede il sangue mescolato al Quebraco presentare un colore rosso molto più chiaro di quello mescolato all'acqua, quando però i due miscugli sieno stati sottratti all'influenza

dell'ossigeno atmosferico. Il fatto ancora della diminuzione della cianosi in certi ammalati trattati col Quebraco, darebbe al Penzoldt novello argomento per confermare che questa sostanza agisce arterializzando il sangue. Soggiunge poi che siffatta azione dev' essere immediata e che, dato a dose terapeutica farebbe assumere al sangue e rispettivamente cedere ai tessuti una quantità d'ossigeno maggiore del normale, mentre, somministrato in dose tossica, se anche procura più ossigeno al sangue, formerebbe seco lui una combinazione assai più stabile e, per conseguenza, molto difficilmente verrebbe l'ossigeno stesso ceduto ai tessuti.

Eloy ed Huchard dicono che sotto l'influenza dell'Aspidospermina, il sangue venoso è vermiglio; diviene rossastro o rosso per effetto della Quebracina, Ipoquebracina, Aspidospermatina; si tinge finalmente in nero quando l' animale è asfissiato per causa dei prodotti residuali. Da ciò essi deducono che l' azione esercitata dagli alcaloidi del Quebraco sul sangue venoso è notevole, pel fatto del cambiamento di colore che subisce, paragonabile a quanto avviene negli animali, i quali soccombono durante l'arresto dello scambio dei gas, e che messo questo in rapporto coll'abbassamento termico cui danno luogo le sostanze in discorso, si vede che le attività nutritive sono diminuite. Inoltre afferma Henri Huchard-Bull che il sangue esaminato al microscopio permette di constatare la diminuzione quantitativa della emoglobulina, senza alterazione qualitativa di essa: la cifra dell'emoglobulina resta la medesima senza che ne sia ridotta: l' esame istologico dei globuli lascia riconoscere la loro integrità.

Temperatura. — Le esperienze fatte col Quebraco e con i suoi alcaloidi non avevano mai fermata l'attenzione degli sperimentatori in ordine all'influenza che queste sostanze potevano esercitare sulla temperatura del corpo, quando Eloy ed Huchard pensarono di rivolgere i loro studì anche alla ricerca di quest'azione antitermica, tanto più che vagamente taluno prima aveva detto che non apportavano alcuna alterazione alla temperatura, ed altri avevano ammesso che, nei conigli e nei cani, ora leggermente si elevava ed ora leggermente si abbassava. Le esperienze fisiologiche furono da loro eseguite sopra cavie, conigli e cani, mediante injezioni ipodermiche, e poterono stabilire che: l'Aspidospermina del commercio è capace di abbassare la temperatura del corpo di 2-3 gradi centigradi in un tempo di 30-40 minuti; l'Aspidospermatina può abbassarla di 3-6 gradi in 19 minuti; l' Ipoquebracina analogamente a questa; la Quebracina è la più antitermica, abbassandola di 5-7 gradi in 15 minuti: e così determinarono eziandio la loro potenza fisiologica. Le esperienze cliniche vennero dagli stessi praticate sopra ammalati di febbre tifoide, somministrando 4-8 gram. di estratto di Quebraco, oppure 10-20 centigr. di cloridrato d' Aspidospermina, per injezioni sottocutanee, verificando sempre notevoli abbassamenti termici. Gli autori predetti

constatarono inoltre che, i prodotti residuali fanno invece innalzare la temperatura e ciò forse in causa dell'azione asfissiante. — Da tutto ciò essi hanno concluso che tutti i principî attivi del Quebraco modificano la temperatura, sebbene pare si possa ritenere, dal complesso delle esperienze in proposito, che pure una discordanza vi ha tra gli effetti ottenuti sulla temperatura degli animali e quelli ricavati sopra la temperatura dell'uomo.

Sistema nervoso. — Intorno al modo di agire del Quebraco e dei suoi alcaloidi sul sistema nervoso, sebbene il Penzoldt abbia ritenuto che consista in una speciale influenza particolarmente sul centro nervoso respiratorio, per effetto delle terminazioni del nervo vago, sia nella laringe che nei polmoni, tuttavia la grande maggioranza degli esperimentatori concorda nell' ammettere che queste sostanze spiegano un'azione paralizzante sul sistema nervoso centrale, con fenomeni di eccitazione da parte del midollo spinale, senza fenomeni di narcotismo, sicchè ne verrebbero influenzate le diramazioni nervose che partono da questo e vanno a trasmettere una varia influenza sull'apparato respiratorio.

Il solo Petrone, sperimentando l' Aspidospermina nelle rane, ha rilevato un indebolimento della sensibilità riflessa; egli però ammette col Penzoldt e con me che, non solo nelle rane l'alcaloide in discorso produce indebolimento, paresi degli arti e paralisi motoria, ma altresì che ciò si verifica nei conigli e nei cani, nei quali animali il Petrone ed io abbiamo ancora osservato manifestarsi convulsioni toniche e cloniche. Eloy e Huchard forse vengono a chiarire la ragione della discrepanza che si rileva nelle molte esperienze seguìte in ordine a questi fatti sostenendo che, per piccole dosi di Aspidospermina si producono accessi di tremore, per forti dosi si determinano convulsioni e per dosi altissime si dà luogo a rapida paralisi. Questi sperimentatori hanno inoltre ammesso che la Quobracina, la Ipoquebracina e l'Aspidospermatina produ cono paralisi muscolare più rapidumente e con maggiore evidenza. Secondo Harnack ed Hoffmann l'Aspidosamina e l' Ipoquebracina paralizzerebbero direttamente le fibre muscolari striate nelle rane, mentre questa azione sarebbe meno evidente e forse anche dubbia nei mammiferi.

Tutti gli autori sono poi unanimi nell'escludere che gli alcaloidi del Quebraco abbiano influenza sulla sensibilità generale, la quale rimane intatta. Invece, secondo Eloy e Huchard, i prodotti residuali, dopo la loro estrazione, parrebbe che esercitassero questa influenza sulla sensibilità generale; soggiungono che suscitano profonde e rapide paralisi le quali colpiscono le estremità delle membra e sollecitamente si diffondono. alternandosi con convulsioni toniche.

Uno dei fenomeni più notevoli, rilevato da questi ultimi autori, specialmente nelle cavie, è la raucedine e talvolta l'afonia che si manifestavano in seguito alla somministrazione dell'Aspldospermina, locchè si po-

trebbe attribuire, secondo essi, a paralisi dei muscoli estensori delle corde vocali.

Terapia. — Primo a sperimentare clinicamente la corteccia di Quebraco fu, come si disse, il Penzoldt il quale chiamò questo medicamento *la digitale dei polmoni*, e ad accorgersi che nell'uomo diminuisce ed anche, in molti casi, rimuove, almeno per ore, diverse forme di dispnea, in talune malattie specialmente degli apparecchi respiratorio e circolatorio, qualora venga somministrato opportunamente. Egli di più constatò che in conseguenza del suo uso diminuiscono le sofferenze subbiettive, si calma lo stimolo del tossire e viene resa più facile l'espettorazione.

Berthold, Pribram, Picot riconobbero poco appresso i buoni effetti del farmaco contro la dispnea dipendente da affezioni diverse degli organi respiratorî.

Più tardi, la grandissima maggioranza degli sperimentatori, già dapprima nominati, ha giudicato il Quebraco un ottimo rimedio nelle forme dispnoiche d' origine nervosa specialmente e quindi: nella tosse isterica e convulsiva; nella dispnea propria delle isteriche; contro gli accessi dispnoici notturni per arterio-sclerosi e dilatazione aortica; negli accessi asmatici periodici cagionati da bronchite, da pneumonite cronica, da enfisema, da tubercolosi polmonare, da essudati intratoracici; nella dispnea uremica, ed in quei casi infine di vizî cardiaci nei quali la conseguente dispnea non dipende da insufficiente attività del muscolo cardiaco, ovvero, come dicono Harnack ed Hoffmann, contro quella dispnea dipendente da disturbi circolatorî, ma che non è cagionata da difetto dell'ossigenazione e dell'arterializzazione del sangue.

Petrone però ha fatto conoscere che in quattro casi di accessi dispnoici da bronchite con enfisema e stenosi della mitrale, solo un momentaneo beneficio si ottenne dall'uso della tintura di Quebraco.

Bourdeaux afferma che l' estratto di Quebraco è un mezzo per favorire la cicatrizzazione energicamente e dice che agisce come il collodio, dando luogo alla guarigione per prima intenzione, usato in forma di pennellature sulle ferite recenti, a margini lisci, cagionando soltanto lievi e transitorî dolori. È pure giovevole la sua applicazione nelle scottature e nei congelamenti, quando le parti presentano un aspetto buono e roseo. L' estratto pennellato si indurisce in capo ad un' ora e forma una crosta bruna, simile a sangue disseccato, la quale aderisce solidamente ai tessuti e non può togliersi che con acqua calda: la secrezione delle ferite si consolida e quando la crosta cade la ferita è guarita.

Sull'uso terapeutico dell'Aspidospermina, Penzoldt ammette che anch'essa modifica la dispnea, ma soggiunge però di non avere mai ottenuto con questa i brillanti successi avuti colla corteccia di Quebraco. Crede ancora che si possa prevalentemente attribuire alla Quebracina la proprietà di agire sulle alterazioni respiratorie.

In conformità delle idee espresse dal Maragliano, più sopra citate, Henri Huchard-Bull, dopo molte osservazioni cliniche raccolte dietro la somministrazione dell'Aspidospermina del commercio, alla dose di 5-15 centigr. al giorno, ha concluso che questo alcaloide ha il suo massimo d'azione nella dispnea di origine funzionale, e che agisce debolissimamente nelle dispnee di origine organica.

Tra le sue esperienze questi cita anche un caso d'eclampsia puerperale, nel quale vide la cessazione rapida delle convulsioni e la guarigione, dopo la somministrazione di 8 centigr. d'Aspidospermina, ma con questo egli dichiara di non intendere di vantare i buoni effetti del medicamento contro l'eclampsia.

Prima di parlare delle forme, dosi e modi di somministrazione del Quebraco e de' suoi alcaloidi, converrà avvertire che tutti questi principî attivi sono dotati di azione tossica; i più tossici sono, per ragione di grado, la Quebracina, l'Ipoquebracina e l'Aspidospermatina, meno tossica di tutti l'Aspidospermina, massime se pura, sebbene sia assai difficile poterla aver tale. Le sostanze residuali sarebbero eminentemente tossiche. La morte cagionata da queste sostanze è rapida, preceduta da convulsioni, poscia da paralisi, e finalmente da asfissia, o per paralisi dei muscoli respiratorî, allorchè le dosi furono molto alte, ovvero più lentamente, per arresto dello scambio dei gas, se le dosi furono più piccole e la eliminazione ha avuto luogo solo parzialmente.

Occorre quindi prescrivere questi principî a dosi fisiologiche per poterne trarre utili agenti terapeutici. E poichè, secondo le osservazioni di Bozzolo e mie, in generale, si abitua a questi medicamenti in un periodo di tempo, relativamente breve, così, perchè l'effetto terapeutico si mantenga, qualora convenga prolungare il loro uso, nè conviene sfruttare la loro azione prescrivendoli senza forte indicazione, nè, piuttosto che salire a dosi troppo elevate, per non incorrere nei pericoli suindicati, sarebbe mai inopportuno, ma anzi una legge di prudenza, sospendere di tratto in tratto la prescrizione.

Conviene infine ricordarsi che, in grazia del rapido loro assorbimento, l'azione di queste sostanze quanto è pronta altrettanto è fugace.

Posologia. — La soluzione acquosa dell'estratto alcoolico di Quebraco bianco, può essere somministrata per la via della bocca alla dose ordinaria di 1-2 cucchiai da caffè, due o tre volte al giorno, a seconda dei casi, purchè non si sorpassi la dose giornaliera di 6 cucchiai da caffè onde evitare possibili inconvenienti (Penzoldt). Questa soluzione medicamentosa, può altresì venire introdotta nell'organismo umano per mezzo d'iniezione ipodermica, qualora per altro si abbia l'avvertenza di privare dapprima la soluzione stessa dell'acido tannico che contiene, allo scopo di evitare la facile irritazione locale consecutiva (Lutz): oppure onde meglio conservare la soluzione predetta ed impedire la precipitazione, si

può aggiungere a questa, alquanta glicerina, od anche glicerina ed alcool insieme (Bozzolo). Sono parimenti molto usati l'estratto alcoolico e la tintura, alla dose di 2-10 grammi al giorno, colla frequenza tra una somministrazione e l'altra voluta dal caso speciale.

L'Aspidospermina, e così tra i suoi sali, il solfato neutro e l'acido, il cloridrato, il citrato si prescrivono, per la via della bocca, in polvere ed in pillole alla dose di 5-10 centig. ognuna, oscillando la dose giornaliera tra 25 centg. ed 1 grammo con una media di 40-50 centig. ogni 24 ore: quando invece si preferisca la via ipodermica, si usa una soluzione di 5-10 centig. d'Aspidospermina in 1 gram. d'acqua distillata.

La Quebracina si somministra pur essa per via della bocca e per injezione sottocutanea alle stesse dosi della sostanza precedente; oppure si prescrivono de' suoi sali il solfato, il cloridrato ed il lattato. Si avverta però che i detti sali sono poco solubili nell'acqua fredda e quindi bisogna ricorrere all'acqua bollente, nella quale si sciolgono facilmente rimanendovi disciolti anche dopo il suo raffreddamento.

L'Ipoquebracina ed il suo solfato, e così l'Aspidospermatina e il di lei lattato vengono egualmente prescritti.

BIBLIOGRAFIA. — Penzoldt, *Berliner Klin. Wochenschr.* 1879 N.° 24, n. 1880 N.° 10. — Hansen, *Die Quebrachorinde.* Berlin bei Springer, 1880. — Cesari, *Sull' azione fisiologico-terapeutica della corteccia di Quebraco blanco e dell'aspidospermina.* Archivio Medico Italiano. Mag. e Giu., 1882. — Maragliano. *Therapeutische Mittheilungen,* vel. Centralblelt für d. med. Wissenschafften, 1883 n. 43. — Maragliano. *L'istituto di Clinica Medica di Genova* anno scolastico 1882-83, Milano 1883. — Harnack e Hoffmann, *Gli alcaloidi del Quebraco.* Zeitschrift für Klin. Med. 1884. — Petrone, *Sull'azione fisioterapeutica della corteccia di Quebraco blanco e dell'Aspidospermina.* Sperimentale, V. LII p. 129. — Eloy e Huchard, *Sul Quebraco.* Arch. de Physiol. et de Pathol. Aprile, 1880. — Henri Huchard-Bull, *La corteccia di Quebraco bianco e i suoi principii attivi.* Archivii di Fisiologia, 1886. — Bourdeaux, *Sull'uso dell'estratto liquido di Quebraco per applicazioni topiche.* Arch. Méd. Belges, N.° 4, 1887. France Méd. Ottobre, 1887. — Ellis, *Il Quebraco nella cura della dispnea.* Riforma Medica, N.° 41 e 67, 1888. — Maragliano, *Trattato di farmacia e Nozioni di Medicina pratica,* del Prof. Nestore Prota-Giurleo, 1888.

Formola 1. — Estratto alcoolico di quebraco gr. 10,00
Acqua di fonte » 200,00
Sciroppo di cedro » 20,00

Un cucchiaio da zuppa ogni ora nella dispnea, specialmente di natura funzionale. Si può consumare, occorrendo, l'intera prescrizione in una giornata.

Maragliano.

Formola 2. — Quebrachina gr. 0,50
Estratto semplice q. b.

dividi in pillole uguali numero 10.

Quattro, cinque al giorno. Indicazioni come per la precedente.

Maragliano.

Formola 3. — Solfato di Aspidospermina . . gr. 0,50
Estratto semplice q. b.
dividi in pillole uguali numero 10.

Uso e indicazioni come la precedente.

Maragliano.

Formola 4. — Quebrachina gr. 0,25
Acqua distillata » 25,00
per iniezioni ipodermiche.

Un centimetro cubo per volta contro i parossismi dispnoici qualunque ne sia la natura, ma specialmente funzionali. Si ponno ripetere due, tre volte nel corso della giornata con un intervallo di due ore.

Maragliano.

Formola 5. — Solfato di aspidospermina . . gr. 0,25
Acqua distillata » 25,00
per iniezioni ipodermiche.

Uso e indicazioni come la precedente.

Maragliano.

ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO

V. — JEQUIRITJ

del dott. Colpi, Assistente di farmacologia a Padova.

Storia naturale e farmacologica. — Il jequiritj è il seme dell'*Abrus præcatorius*, sul fustice rampicante, appartenente alle Papilionacee, che vegeta preferentemente nei luoghi sabbiosi e rocciosi dell'Africa, delle due Indie e del Brasile.

Attortigliandosi agli alberi vicini, tale pianta getta dei ramoscelli laterni, leggeri e cilindrici, con foglie alate ed impari, composte di dieci o quindici foglioline, ovali, oblunghe, ottuse, intere e piccole, d'un verde chiaro, un po' simili a quelle del tamarindo. I fiori sono rossi, piccoli, disposti a racemo da 12-15, riuniti all'estremità di un picciuolo comune, avente una lunghezza un po' inferiore a quella delle foglie. Ciascun fiore poi ha un picciuolo particolare assai corto, una corolla polipetala papilionacea, un calice d'un sol pezzo con l'orlo leggermente diviso da quattro denti ineguali. Secondo Linneo, esso ha nove stami con filamenti riuniti alla base.

L'ovario, maturandosi, diventa un legume un po' compresso, largo quattro linee, lungo appena un pollice, con la superficie rugosa, riunito alla sua estremità da uno stilo persistente: esso è curvo a rochetto ed è formato dalla riunione di due valve coriacee, che, aprendosi dall'alto in basso, si ravvolgono un po' a spira per effetto del loro disseccamento. Questo legume racchiude tre o sei grani pressochè sferici, aventi all'ilo una macchia lenticolare d'un bel nero, ai quali si dà il nome di jequiritj.

In China e nel Madagascar tali semi vengono usati quale unità di misura sotto il nome di *pois de bedeau*, ed in altre parti dell'Asia e dell'Africa, quale ingrediente nella cementazione dell'oro. Nel Brasile essi vengono adoperati quale antidoto contro il veleno di taluni serpenti e dagli Egiziani quale specifico contro le malattie della gola. E fu in seguito specialmente agli studî di I. M. Caminhoa (Catalogue des plantes toxiques du Bresil, Journal de thérapeutique, t. VI. pag. 647. 1879) e di F. M. Bailez (Medicinal Plants of Queensland, Procedines of the Linneum Society of News Soulth Wales, V. pag. 1-29. 1881) che la conoscenza di tal seme passò dalla pratica popolare alla scienza farmacologica, quantunque altri già prima di questi ne avessero fatta menzione e per gli studii del Sattler non tardava esso ad essere accolto fra le sostanze farmaceutiche, se non le più importanti, certo le più interessanti.

Negli infusi preparati di recente, il Sattler scopriva una grande quantità di bacilli, corti e grossi, ai quali egli attribuiva le proprietà patogene, flogosanti locali, che venivano attribuite al jequiritj. Le infusioni di tal seme fatte in soluzioni di acido timico all' 1 per 1000 non rivelavano alcun bacillo ed erano inattive.

Ed alle stesse conclusioni del Sattler furono tratti Cornil e Berliox. Questi autori studiarono le condizioni del passaggio, attraverso i reni, dei bacilli jequiriticj. L'infuso iniettato in piccolissima dose, sotto la cute di alcuni animali, diede luogo ad una generalizzazione dei bacilli nel sangue, terminante con la morte dopo una ventina di giorni. L'esame dei reni mostrava allora una grande quantità di bacilli in tutti i vasi, sia nelle cavità dei glomeruli, sia nel lume dei tubi uriniferi. L'urina, raccolta nella vescica, conteneva pure dei bacilli. L' iniezione sottocutanea della macerazione di jequiritj produce lesioni tutt'affatto paragonabili a quelle che Pasteur ha prodotto per l'iniezione dei microbi del colera nei polli. La morte sopravviene da 24 a 48 ore, dopo l'iniezione sottocutanea di circa 10 gocce della macerazione. I polli soccombono con una diarrea considerevole, causata per l'eliminazione in massa dei bacilli. E senza sapere se i polli inoculati una prima volta avessero contratta l'immunità, in uno di questi che presentava lesioni al petto per una precedente inoculazione, ne fecero una seconda nel peritoneo, ed il pollo dopo aver eliminata una grande quantità di bacilli per la piaga cutanea, non presentò più alcun sintomo morboso: mentre un secondo pollo, che non presentava alcuna traccia di una precedente inoculazione, moriva dopo 12 giorni, con una peritonite fibrinosa d' una grande intensità.

È un fatto che nell'infuso di jequiritj si sviluppa una grande quantità di bacilli, che, ove l'infuso sia preparato con ogni cautela bacterioscopica, vi si hanno in coltura pura: essi nell'infusione aumentano di numero per due giorni, e sono ancora abbondanti al 15.° giorno, ed instillati ed inoculati con la infusione di jequiritj, si riscontrano nel secreto dell'oftalmia jequiritica, nel sangue, nelle orine, nelle feci in grande quantità, degli animali avvelenati: ciò che anch'io ho potuto constatare ripetutamente.

Però, sulla natura patogena di tali microrganismi, non tardarono a sorgere opinioni contraddittorie da parte di molti altri sperimentatori.

Le esperienze di Cornil e Berlioz, infatti, riprese da Salamonsen e Ç. D. Holinfeld, trassero questi ad ammettere che nelle infusioni di jequiritj agisca solo un veleno contenuto nei semi e che i bacilli non ne costituiscano guari l'elemento patogeno. Le infusioni sieno o no sterilizzate, l'effetto prodotto è sempre uguale, mentrecchè le colture fatte coi bacilli trovati nel sangue delle rane avvelenate sono sempre rimaste inattive. — Secondo tali autori, ii sangue di una rana è tossico solo quando il veleno sia iniettato ad alte dosi, e non è più tale se le solu-

zioni avvelenate sieno molto leggiere e diluite — I bacilli trovati nel sangue non hanno poi tutti il medesimo aspetto: qualche volta si riscontrano in grande quantità, altra volta in piccolissimo numero. Ed essi pensano che questi bacilli, allorquando si usano in soluzioni non sterilizzate, provengano da quelli che esistono nelle soluzioni: allorquando le macerazioni impiegate siano sterilizzate, gli organismi che si trovano nel sangue penetrano nell'organismo per la puntura d'inoculazione e provengono dall'acqua o dal vaso, in cui si postarono le rane.

Dalle esperienze di Brujlants e Vennemen risulterebbe che le infusioni fatte con grani lavati all'alcool ed all'etere, per distruggere i germi che potessero esistervi, si mantengono egualmente attive ed instillate nell'occhio producono una congiuntivite intensa. Ed essi ammettono che il principio attivo dei jequiritj, sia un zimotico (jequiritjna) che perde tutta l'attività quando si tenga tutta la soluzione a 65° C. per mezz'ora, che non preesiste o non esiste che in proporzioni assai minime e non si formi che durante la germinazione del grano come l'emulsina.

E su questa tesi si agitarono lungamente le questioni e molteplici furono le osservazioni ed i giudizî che d'allora vennero publicati. Così nella ricerca del principio attivo dei jequiritj, dai bacilli specifici del Sattler, del Cornil e Berlioz se ne venne alla jequiritjna di Salomonsen, Holinfeld e Dirkink, Brujlauts e Vennemen, alla abrina di Hardj, alla jequirizimasi di Bechamp e Dujardin, ai due alcaloidi dello Spiea ecc. rimanendo sempre controverse le ricerche intorno alla presenza e natura del bacillo jequiritjco.

Nell'anno decorso, dietro consiglio del Prof. Chirone, mio illustre ed amato maestro, mi sono occupato sperimentalmente di tale studio ed avendo riscontrato — come da mie esperienze publicate nel *Morgagni*. — che:

a) le inoculazioni e le instillazioni negli animali — previa diluzione nell'acqua distillata sterilizzata — del sangue di animali avvelenati per jequiritj e del bacillo jequiritjco, da me riprodotto nelle varie culture, sono inattive, e gli animali su cui si fa esperienza non presentano alcun disordine funzionale nè per quel giorno nè per i successivi:

b) le inoculazioni nelle cavie e nelle rane, di infusioni di jequiritj — ad eguali condizioni di dosatura — tenuti a temperature diverse, risultano maggiormente attive per gli infusi di un tempo maggiore e di temperature più opportune ai processi fermentativi:

c) gli infusi di jequiritj in soluzioni acquose di sostanze antifermentative sono inattivi, tali sostanze non alterando l'attività del principio attivo degli jequiritj:

d) gli infusi di jequiritj in soluzioni acquose di antipirina al 2 per 100, che impedisce la germinazione dei grani sono attivissimi quanto gli infusi nell'acqua:

e) gli infusi di jequiritj in soluzioni acquose di bisolfato di chinino, chimicamente puro, e di antisepsina all'1 per 2000, che agiscono sui fermenti figurati e non agiscono sui fermenti solubili, sono inattivi:

f) gli infusi di jequiritj, sono attivi solo quando si mantengono ad una temperatura iniziale e costante, non superiore ai 50⁰ C.:

g) gli infusi di jequiritj, ottenuti con tutte le precauzioni necessarie, in acqua distillata sterilizzata, con grani perfettamente sterilizzati, sono attivissimi e rivelano esclusivamente il bacillo jequiritjco, in coltura pura:

Fui tratto a concludere:

I. Che il bacillo del jequiritj non è patogeno:

II. Che l'elemento attivo del jequiritj è rappresentato del prodotto di una fermentazione speciale, che si inizia essenzialmente nel grano stesso, ordinariamente nell'infuso e che alla elaborazione di esso non sono necessarî i processi germinativi ai quali non preesiste:

III. Che in tale processo il fermento viene rappresentato dal bacillo jequiritjco, che non proviene dall'aria nel mezzo fermentescibile, ma che in questo si sviluppa e vegeta dal seme stesso che formenta.

Con ciò ritengo di aver dato soluzione ad una questione, che, forse perchè non sempre agli studî farmacologici e bacteriologici ed alle osservazioni cliniche, teneva seguito l'affermazione di ipotesi particolari, convenientemente corredate da esperienze atte a convalidarle, era ben lungi ancora dall'essere completamente risolta.

Azione biologica ed applicazioni terapiche. — È importante l'azione flogosante locale degli jequiritj.

L'infuso di tal seme, instillato sull'occhio porta la sua azione disorganizzatrice sulle cellule epiteliali della congiuntiva e sui leucociti che infiltrano il tessuto adenoide, ne avviene quindi che si metta in libertà il fermento della fibrina e si coagulano le sierosità sanguigne che trasudano attraverso le pareti dei vasi.

Dopo 3-18 ore, se ne manifesta un'intensa infiammazione caratteristica: tutti i tessuti orbitali si fanno tumidi, edematosi, violacei: havvi abbondante secrezione di lagrime e di catarro, unitamente a fortissimi dolori preorbitali e sincipitali, accompagnati spesso da febbre.

L'intensità di tale congiuntivite, non dipende tanto dal grado di concentrazione della macerazione, quanto dalle qualità fisiologiche della congiuntiva, alle quali si devono riferire le differenze d'attività di una stessa soluzione, secondo le differenti persone. E lo stato infiammatorio delle membrane dell'occhio, l'irritazione meccanica della congiuntiva, la freschezza dell'infusione, sembrano riassumere le migliori condizioni, per produrre la congiuntivite jequiritjca, che, del resto, si può ottenere egualmente, allorquando, invece della infusione acquosa, si usa la polvere di jequiritj fresca. In tal caso il mezzo di fermentazione, necessario alla

elaborazione del principio attivo flogosante, può essere anche dato dalle lagrime.

La maggior parte degli autori che scrissero del jequiritj, non posero ad oggetto delle loro osservazioni, che la questione bacteriologica e l'azione flogosante locale, messa in rapporto l'una con l'altra, e non si occuparono della sua azione generale.

E per quanto mi consta, intorno al valore nosografico di tal seme, havvi solo qualche memoria publicata del Buffalini e dal Tassi, i quali:

I. In una « Comunicazione intorno all'azione dei jequiritj e della vjucosia » fatta alla società di sc. m. in Siena 1883, rilevando per l'iniezione dell'infuso di jequiritj, nelle rane un indebolimento della eccitabilità dello sciatico, dei riflessi e del cuore, affermano essere esso un tossico energico:

II. In una « Contribuzione all'avvelenamento per jequiritj » Riv. di Chim. med. e farmac. — 1884 — publicano alcuni esperimenti d'iniezione intravenosa, nei topi e nei conigli, che in tali esperienze morivano istantaneamente:

III. Ed infine, nel 1886, in una terza pubblicazione « Nuove ricerche sull'avvelenamento per jequiritj » rilevano l'azione di questo grano sul ritmo cardiaco.

Dalle suddette esperienze però, limitate alla constatazione di fatti particolari, non si può trarre un'idea completa intorno all'azione biologica di tal seme.

Tale azione pure mi son proposto di studiare con esperienze di cui spero poter dare tra breve completa relazione.

Le applicazioni terapiche fatte sinora del jequiritj, riguardano la sua azione flogosante locale ed hanno per iscopo precipuo la riacutizzazione di processi infiammatorî locali, cronici — sia per agevolare il riassorbimento degli essudati, sia per modificare intimamente la nutrizione del tessuto.— E con tale intendimento, questo seme viene usato dalla pratica medica contro il panno trachomatoso della cornea; nelle congiuntiviti granulose, mediante lozioni per infusi acquosi che si preparano all' 1-5 p. 100, ad una temperatura non superiore ai 30°-45° C.

Per tale applicazione l'oculistica potè ottenere, non di rado, guarigioni insperate, quando ogni altro rimedio era riuscito nullo. Alcuna volta però, sia che gli infusi fossero fatti ad una proporzione troppo elevata, sia che le condizioni della cornea fossero già antecedentemente troppo alterate, se ne ebbero esiti infausti, con vaste ulcerazioni, distruzioni dei tessuti oculari e cecità completa.

Bibliografia. — Hardj, *Note sur le jequiritj*. Soc. de Biol. 8 marzo e Trib. med. 26 marzo, 1884. — Salomonsen e C. D. Holinfeld, *Hueber Pseudo-infection bei Fröschen*. Fortstschritte der Medicin, n.° 19, 1 ott. 84 — Cornil e Babes, *Les bactéries et leur rôle dans l'anatomie et l'istologie pathologique des maladies infectieuse*. Archiv. de

phisiologie. — Cornil et Berlioz, *Sur l'empoisonnement des poules par les bacilles du jequiritj*. Bull. de l'Ac. de méd. tom. XIII n.° 5. — Brujlants e Vennemen. *Le jequiritj et son principe phlogogéne*. Bull. de l'Acad. de Belgique, t. XVIII, 84. — Deneffe, *Le jequiritj et la jequiritjne dans le traitment du trachome*. Bull. de l'Acad. de Belgique, t. XVIII, n.° 3, 84. — Butler, *Le jequiritj dans l'ophtalmie granuleuse*. Canadà medical association, 20 sett., 84. — Veweienko, *Traitment du pannus sans jequiritj*. Med. Wiestnik n.° 13, 84. — Brailej e Pigeen, *Rapport des bacilles avec l'ophtalmie jequiritjque*. Transact. of the ophtalmological Soc. 84. — Brunchwig, *Consideration sur le jequiritj*. Thèse de Nancy, 84. — Johan Widmark, *Om jequiritj oftalmien*. Nordiskt medicinskt Arkiv. XVI, n.° 5, 84. — Klein, *Zur Aetiologie der jequiriti-oftalmie*. Centrabl. f. die Med. Wis. n.° 11. — Foucher, *Contribution à l'étude du jequiritj*. Union Med. du Canadà et Rév. gén. d'Opht., t. II. n.° 12. — Neissler, *Nature de l'ophtalmie jequivitique*. Forstscritte der Medecin, 2. — Colpi, Morgagni, *Il bacillo e la fermentaz. del jequiritj*.

VI.

HAMAMELIS VIRGINICA

del dottor V. Martini Assistente alla Clinica Terapeutica
del prof. Bufalini in Siena.

L'*hamamelis virginica*, introdotta in terapia fin dallo scorso secolo, fu ben presto dimenticata, finchè in questi ultimi anni per nuovi e numerosi esperimenti terapeutici eseguiti tanto in Europa che in America venne nuovamente posta in evidenza. Il Van der Espt per il primo, cui si devono esatti studî istologici e chimici su questa pianta, e, dopo di lui, Marshall e Wood, Duncan Mackenzie, H. Musser, Randall, Girvin, ecc. in America, Tison, Serrand, Dujardin-Beaumetz, Brondel, Hector Guy, Shoemaker in Francia si sono occupati di questa sostanza in vario senso, sia dal lato sperimentale che terapeutico.

L'*hamamelis virginica* appartiene alla famiglia delle Hamamelidee che vegetano sotto forma di arbusti e di arboscelli nell' America del Nord, nella China, nel Giappone, nell' India, nella Persia, nel Madagascar fino al Capo di Buona Speranza. È un arbusto alto dai due ai tre metri, che cresce di preferenza sulle rive dei fiumi. In medicina si adoperano la scorza e le foglie.

Nella scorza il Van der Espt ha riscontrato:

1.° *Grassi impuri* e *cera* nella proporzione di 10 centigrm. su 30 grm. di scorza.

2.° *Acido tannico* e *acido gallico* (20 %), con prevalenza di quest'ultimo

3.° Una *sostanza aromatica* e una *sostanza colorante rossa*, nessuno alcaloide: nelle ceneri potassa, calce e tracce di ferro. Di recente si è estratta l'*hamamelina*, ma non si sa ancora con certezza se questa costituisca il suo precipuo ingrediente attivo.

Dall'infuso alcoolico di scorza polverizzata precipitano in nero violetto i sali ferrici per le sostanze tanniche nella scorza stessa contenute.

La massima parte di quelli che hanno sperimentata l'*hamamelis* concordano nel ritenere che essa ritragga la più gran parte della sua azione dal tannino e dall' acido gallico, e che abbia perciò il suo posto fra quelle sostanze che agiscono sui tessuti contrattili, cioè, fra gli astringenti. Secondo Brondel, il principio attivo sarebbe volatile, poichè arrestavano le emorragie anche i prodotti di distillazione: anche per Hector Guy il principio attivo è un olio essenziale.

Questo stesso autore, somministrato il farmaco anche a dosi elevatissime agli animali, specialmente alle rane e ai conigli, non ha costatato

alcun fenomeno di avvelenamento; conclude osservando che non ha azione fisiologica speciale sul sistema vascolare, e che non contiene alcun alcaloide. Alle stesse conclusioni sono pure arrivati Marshall J. e Wood C. H. servendosi dei varî prodotti di distillazione dell'*hamamelis*. Secondo questi sperimentatori, l'acido tannico e l'acido gallico contenuti in assai rilevante proporzione nell'estratto liquido, dànno ragione dei buoni resultati ottenuti da alcuni medici coll'uso di questo estratto in caso di emorroidi e di vene varicose.

Trovati nella Clinica di Maragliano saggiò l'azione dell'*hamamelis* sui vasi polmonari per mezzo della circolazione artificiale. L'estratto di questa pianta alla dose di 1 cc. per 1000 in 10' diminuiva della metà il getto del sangue: nella proporzione di 2 $^1/_2$ cc. per 1000 si verificava in 10' diminuzione di $^2/_3$ del flusso: alla dose poi di cc. 5 per 1000 in 10' il getto si riduceva a $^5/_6$. Trovati attribuisce questa diminuzione del getto a costrizione tonica vasale. Lo stesso osservò coll'*ergotina Yvon* e l'estratto fluido di *hidrastis canadensis*. L'antifebbrina, mescolata a del sangue normale e fatta circolare dopo l'*hamamelis*, aumentava notevolmente il deflusso, che però non raggiungeva mai le quantità iniziali, mentre fatta circolare dopo l'ergotina e l'*hidrastis*, il deflusso raggiungeva la quantità iniziale ed anche la superava. L'A. conclude che l' *hamamelis*, a pari dell' ergotina e dell' *hidrastis*, modifica il tono vasale e restringe i vasi.

Ingerite piccole quantità di *hamamelis*, si avverte un sapore amaro stittico nella bocca, la stessa sensazione si fa sentire nella faringe e nell'esofago con un senso di calore. Giunte nello stomaco e nell' intestino, per il più lungo contatto, l' azione stittica e corrugante è più pronunciata, e si ha rallentamento della digestione, stipsi e diminuzione della secrezione intestinale. Secondo H. Musser, l' uso di questo medicamento non disturba le funzioni gastriche, chè anzi sarebbe un tonico dello stomaco, e un rimedio efficace negli indebolimenti di quest'organo. È probabile che l'*hamamelis* agisca alla guisa delle sostanze tanniche, le quali, mentre portano da prima diminuzione transitoria dell'attività secretiva, inducono in seguito ipersecrezione più o meno abbondante, per cui vennero dette stomachiche e digestive. Nel caso dell'*hamamelis* a questa ipersecrezione dovrebbe contribuire in buona parte anche l' olio essenziale in essa contenuto.

Per uso interno l'*hamamelis* è stata adoprata vantaggiosamente nelle *emottisi*, nelle *ematemesi*, nelle *epistassi* (Van der Espt), nell'*ematuria* (Girvin), nella *diarrea* e nella *dissenteria*. Brondel ha potuto vincere due *emorragie uterine* con estratto fluido di *hamamelis*: questo stesso estratto ha prescritto con vantaggio alle dosi di 5 o 6 cucchiai al giorno nelle tendenze alle *congestioni polmonari*, nell'inizio delle *laringo-tracheiti* e nella *corizza* incipiente. Boncommt arrestò due imponenti bron-

corragie coll'estratto di *hamamelis* alla dose di 50-60 gocce, 3 volte al giorno. Recentemente Palmer, dando l'estratto liquido a dosi piccolissime e frequentemente ripetute, ha ottenuto effetti sorprendenti nelle perdite sanguigne uterine lenti, di lunga durata, in dipendenza di ingorgo passivo e di rilasciamento dell'utero, quali si hanno negli uteri flacidi, ingrossati, subinvoluti dopo lo sgravio o l' aborto, ed anche in alcune forme di endometrite cronica, precedente o consecutiva all' escissione di fungosità, nella retroversione, nei fibromi, ecc. L'A. ha visto pure giovare l'*hamamelis* nell'ematuria dipendente da papilloma vescicale.

Per uso esterno l'hamamelis ha avute pure numerose applicazioni. Le soluzioni acquose di estratto e di tintura per iniezioni sono state trovate utili in casi di *leucorrea*, di *uretrite*, di *prolasso* del *retto* e dell'*utero*. Duncan Mackenzie in un caso di ingrossamento prostatico, nel quale il catetere produceva emorragie dalle vie urinarie, ha usato vantaggiosamente la seguente soluzione: tintura di *hamamelis* grm. 2., acqua calda un litro. Con questa soluzione per lavande ottenne la cessazione dell'emorragia e della irritabilità della parte. Anche in un caso di ulcera cancerigna della bocca con emorragia, l'uso della tintura di *hamamelis* arrestò il sangue, modificandosi contemporaneamente il secreto dell' ulcera. L'*hamamelis* è stata riscontrata vantaggiosa in modo speciale nel trattamento delle *emorroidi sanguinanti* sotto forma di suppositori con estratto idroalcoolico, o di spennellature con tintura unita a volumi eguali di acqua e di glicerina, o di pomata composta di 4 grm. di estratto e di 30 grm. di vaselina (Van der Espt, Tison, Dujardin-Beaumetz). Felici resultati nella cura delle *varici* con o senza ulcerazioni, somministrando l'*hamamelis* all'interno o facendone applicazioni all'esterno, ottennero Girvin, Shelly, Skillern, Fresson, Codding, Hugues, Musser, Tison; resultati variabili ebbero Dulles, Stelnvagon, Harlingen. Serrand l'ha utilizzata con successo nelle *affezioni croniche della laringe*. Come rimedio tonico ed astringente, ha portati buoni effetti in casi di *oftalmia* più o meno grave. *Shoemaker* ha trovato vantaggioso questo medicamento in diverse forme di malattie cutanee: *eczema* acuto e subacuto, *erisipela*, *acme rosacea*, *seborree*, *sporiasi*, *ulceri varicose*.

L'*hamamelis*, come abbiamo visto, si usa all'esterno e all'interno, e di essa si utilizzano le foglie e la scorza.

La *polvere* delle foglie e della scorza si adopra tanto per uso esterno che per uso interno: in questo caso si mette in cialde, o si dà sotto forma pillolare; le pillole non devono contenere più di 50 centigrm. di polvere per ciascuna, e se ne somministrano 4 al giorno, 2 avanti ogni pasto.

Il *decotto* si prepara facendo bollire 30 grm. di scorza in 500 grm. di acqua, e si prescrive da 60 a 120 grm., 3 o 4 volte al giorno. Dalle decozioni si otterranno unicamente gli effetti stittici, mentre dalle altre

preparazioni si avranno ancora gli effetti stimolanti dovuti all' olio essenziale.

La *tintura* si fa colle foglie o colla scorza nella proporzione del 20 per 100 di alcool a 60°, od anche coll'estratto, 1 parte su 10 di alcool e 10 di acqua. Si prende da 2 gocce a 1 grm., 3-4 volte al giorno.

L' *estratto alcoolico* si fa colla scorza e si dà in pillole di 4 centigrm. ciascuna, 4 al giorno, 2 avanti ogni pasto.

L' *estratto idro-alcoolico* si somministra a piccoli cucchiai, 4 al giorno.

L' *acqua stillata* si ottiene dalla scorza fresca, e forma la cosidetta *hazelina* degli Inglesi di odore aromatico e gradevole al gusto.

I *suppositori* e la *pomata* si preparano coll'estratto o colla polvere. Generalmente si adopra la formula del Tison, cioè, 4 grm. di estratto idro-alcoolico con 30 grm. di vaselina.

La preparazione migliore di *hamamelis,* a quanto afferma il Muster, è l'estratto fluido di Bullock e Crenshaw, o di Parke, Davis e Comp. a Filadelfia. Secondo Palmer, trovansi in commercio molti preparati infedeli di *hamamelis,* tra i quali il così detto *Pond's extract* ed un prodotto distillato incolore; nessuno dei due merita fiducia: il migliore è l'estratto liquido officinale.

Bibliografia. — Hale *Materia medica and special Therapeutiques* of the New Remedies t. I p. 345. 1879. — Massir *Philadelphia Med. Times* 21 sept. 1883 e *New-York Med. Journ.* 8 decembre 1883. — Musser *Philadelphia Med. Times* avril 1883. — Dujardin-Beaumetz *Bull. de Thér.* t. CVI p. 196. 1884. — Tison *Bull. de Ther.* t. CVI p. 321-323, 1884. — Serraud *These de Paris* 1881. — Dujardin-Beaumetz *Conferences de thérapeutique de l' hopital Cochin in Bull de Ther.* t. VII p. 392 1884. — Guy *Rech. sur les propriétès therapeutiques et physiol. de l'Hamamelis virginica* Thèse de Paris 1884. — Hughes *Action des medicaments homoeopathiques,* trad. franc. de Guerin-Menneville p. 313, 1874. — P. Fousset, *Bull. de Ther.* t. CVII p. 27, 1884. — Trovati *Azione dell'Idrastis canadensis e dell'Hamamelis virginica sui vasi polmonari;* lavori dell' Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova.

1. P. Estratto fluido di Hamamelis Virginica gr. 4,00
Mucilaggine gommosa » 200,00

Un cucchiaio da zuppa ogni ora, nelle emottisi.

Maragliano.

2. P. Estratto fluido di Hamamelis Virginica gr. 50

20 gocce al mattino, 20 alla sera in un mezzo bicchiere di acqua comune nelle emoroidi.

Maragliano.

VII.

IDRATO DI CLORALIO

del D. Martini, Assistente alla Clinica Terapeutica.
del Prof. Bufalini in Siena.

Cenni storici. — Il *cloralio*, scoperto da J. Liebig nel 1832, ottenuto più puro da M. Dumas nel 1834, fu introdotto in terapia da O. Liebreich solamente nel 1869 coll'intendimento di sostituirlo al cloroformio. Stoedeler, che instituì pure accurate ricerche sul cloralio, vide che questa sostanza si origina dalla reazione del cloro sulle materie zuccherine e amilacee.

La ragione, per la quale il Liebreich fu indotto a pensare che nella pratica medica il cloralio avrebbe potuto far le veci del cloroformio, fu che questo nuovo composto clorato, venendo a contatto degli alcalini, si scinde in cloroformio ed acido formico, che si combina agli alcalini in parola; in conseguenza, anche il sangue liquido alcalino doveva dar luogo ad una eguale reazione, non appena il cloralio si fosse potuto fare assorbire e versare nel torrente circolatorio. In numerosissime esperienze praticate sugli animali il Liebreich credè ravvisare al completo le sue previsioni, cioè, che il cloroformio sviluppato nel sangue desse realmente l'azione anestetica e narcotica, delle quali egli andava in cerca. Del cloroformio, che si otteneva nel sangue dalla scissione del cloralio, potevano a volontà graduarsi le dosi a seconda del bisogno, il che non si conseguiva usando il cloroformio per inalazione.

Una numerosa falange di sperimentatori sorsero in Germania, in Inghilterra, in Francia, in Italia ed in America a controllare ed ampliare queste ricerche, pronunciandosi chi in favore e chi contro a Liebreich: meritano di essere ricordati Bouchardt e Demarquey, Dumas e Personne, Ranvier e Carville, Krishaber, Dieulafoy e Labbè, Gubler, Vulpian, Byasson, Bricheteau, Lissonde, Serrè, Orè, Bernard, ecc.

In brevissimo tempo il cloralio acquistò tale riputazione nella pratica medica, si giunse per esso a tal fanatismo, che non vi fu quasi malattia nella quale non si usasse, tanto che il Crichton Browne ebbe ad esclamare « un fiume di cloralio irrori la terra e tutte le malattie ci saranno indistintamente tuffate ». Secondo Richardson, il consumo del cloralio in Inghilterra dall'Agosto del 1869 al Febbraio 1871 fu di oltre a 36 milioni di dosi narcotiche. Un fabbricante di prodotti chimici metteva in commercio una $1/2$ tonnellata di idrato di cloralio alla settimana.

Al mese di Febbraio 1874 le memorie su questo medicamento ascendevano a 312.

Preparazione, proprietà fisiche e chimiche. — Il metodo per la preparazione del cloralio, descritto da M. Dumas, e modificato in seguito da M. J. Personne onde avere del cloralio puro per uso medico, consiste nel fare arrivare una corrente di cloro secco nell'alcool assoluto raffreddato a 0° C. al principio dell'operazione, e che poi si riscalda lievemente alla fine: la corrente di cloro si fa arrivare nell'alcool sino a che il liquido, che prima si era separato in due strati, sia ritornato omogeneo. Abbisognano 12-15 ore per trasformare in cloralio 200 grammi di alcool. Il cloralio, che così si ottiene, è impuro; si agita allora più volte con del-'acido solforico, si distilla sopra questo corpo, poi si sottopone ad una nuova distillazione sopra la calce, e si raccolgono le porzioni che passano tra 94° e 99° C.

Ciò che si ricava è del *cloralio anidro*, liquido incoloro, di odore etereo, di sapore acre e sgradevole, sommamente irritante: punto di ebollizione + 94°,4 (Dumas), + 99°,6 (H. Kopp): densità = 1,5183 (H. Kopp) a 0°; 1,502 (H. Kopp) a + 18°.

Il cloralio può considerarsi come l'aldeide di cui tre atomi d'idrogeno sono rimpiazzati nel radicale da tre atomi di cloro, ed ha per formola C^2HCl^3O: il cloralio è una *tricloracetaldeide,* ossia, *aldeide etilica triclorata.*

L'*idrato di cloralio* si forma allorchè si mette del cloralio anidro in contatto con l'acqua (per ogni 100 grammi di cloralio anidro puro grammi 12,25 di acqua stillata); la dissoluzione si opera con sviluppo di calore e si forma dell'idrato di cloralio $C^2HCl^3O.H_2O$, il quale si cristallizza per l'evaporazione della sua dissoluzione nel vuoto o nell'aria secca. Si presenta sotto l'aspetto di bei cristalli incolori, duri, fusibili a + 48, con un punto di ebullizione tra + 97° e + 98°, solubilissimi nell'acqua (a + 15° 100 grm. di acqua stillata sciolgono grm. 384,615 di idrato di cloralio puro): hanno un odore piacevole, aromatico, che si avvicina a quello di popone maturo, ed un sapore acre.

M. Liebig ha costatato che il cloralio idrato sotto l'influenza dell'acido solforico si trasforma rapidamente in un corpo solido, incoloro, poco solubile nell'acqua, insolubile nell'alcool e nell'etere, e che presenta la stessa composizione del cloralio. Questa modificazione isomerica del cloralio, *cloralio insolubile* o *metacloralio,* ha proprietà analoghe a quelle dell'idrato di cloralio, ma la sua azione si sviluppa più lentamente. È poco stabile, a una temperatura di circa + 200° rigenera cloralio solubile e anidro.

L'*alcoolato di cloralio*, ottenuto da M. Z. Roussin, e meglio studiato da M. J. Personne, ha per formola $C^4HCl^3O^2,C^4H^6O^2$, e possiede tutte le proprietà fisiologiche dell'idrato di cloralio.

Alla temperatura ordinaria gli alcali sdoppiano il cloralio in cloroformio ed in formiato alcalino.

L' idrato di cloralio non arrossa la carta bleu di tornasole, o l'arrossa appena.

Recentemente Hirschfeld ha visto che, se ad una soluzione di idrato di cloralio si aggiunge del solfuro di calcio o del solfidrato di calcio, si produce dopo alcuni secondi una colorazione rossa, che passa al rosso-porpora, colorazione che si conserva anche dopo che il liquido è filtrato.

Per assicurarsi della purezza dell'idrato di cloralio, si praticano le seguenti osservazioni: non macchia la carta bibula in cui si ravvolge; la sua soluzione è limpida, neutra e non precipita l'azotato d'argento; versata in una soluzione concentrata di potassa, deve lasciarne inalterato il colore, e fare sviluppare forte odore di cloroformio, o colorarla tutto al più temporaneamente in giallo-chiaro; se si ha un colore bruno o nero è segno che il cloralio contiene dei prodotti irritanti (cloro-acetici), e deve in conseguenza rigettarsi.

Proprietà fisiologiche. — *Effetti locali.* — Localmente, sulla pelle, in cristalli o in soluzione concentrata, l'idrato di cloralio determina irritazione più o meno intensa, arrossamento, e, talora, anche vescicazione e leggera escarificazione. Lo stesso si ha nelle iniezioni ipodermiche quando la concentrazione supera il 15 $^0/_0$. Iniettato nelle vene a dose piuttosto concentrata, suscita flebite, e, coagulando gli albuminoidi del sangue, può dar luogo ad emboli.

Nello stomaco, a dose concentrata, induce senso di calore, dolore più o meno intenso, e, spesso, per azione riflessa, salivazione, nausea, vomito: le soluzioni deboli portano solo lieve gastralgia senza fenomeni riflessi.

Effetti generali. — Gli effetti generali del cloralio, somministrato sia per la via della bocca e del retto che della pelle, tanto nell' uomo che negli altri animali, si compendiano nella risoluzione muscolare, nel sonno e in una parziale anestesia.

Brown-Sequard, applicando dell'idrato di cloralio e del cloralio anidro su certe regioni della pelle in cavie, conigli, gatti e cani, vide insorgere per via riflessa, in virtù di una azione a distanza sui centri, fenomeni generali consistenti in sonnolenza, anestesia, paralisi, convulsioni epilettiformi.

M. L. Schulz coll'idrato di cloralio non ebbe fenomeni generali apprezzabili; col cloralio anidro ottenne solo vivissima irritazione locale.

Vulpian, versando nell'orecchio di un coniglio una soluzione concentrata di cloralio, dopo 12-15', vide insorgere disturbi di movimento, titubazione generale, oscillazioni della testa, rotazione di questa sull'asse del collo: il giorno dopo i disturbi erano ancora più intensi, l' animale girava rapidamente su sè stesso come nella lesione dei peduncoli cerebellari medî; non

si aveva paralisi delle membra, solo dei muscoli della faccia del lato leso. Instillando del cloralio in ambo gli orecchi, Vulpian vide manifestarsi la tendenza al rovesciamento della testa indietro, e al camminare pure indietro. Il fenomeno, secondo esso, va spiegato così: il cloralio attraversa per imbibizione la membrana del timpano, e per la finestra rotonda ed ovale penetra fino ai canali semicircolari e alla chiocciola, determinandovi intensa infiammazione, donde l'insorgenza dei fatti sopra ricordati.

Come per tutte le sostanze simili al cloralio, anche per questo si hanno ampie oscillazioni da un individuo all'altro. I bambini e gli individui deboli più facilmente soggiacciono all'azione del cloralio; negli alcoolisti e negli affetti da psicopatie il cloralio non fa risentire la sua potenza ipnotica che a dose abbastanza elevata. Nelle persone nervose, talora, invece del sonno, si ha un eccitamento psichico e motorio. Le dosi ipnotiche e mortali nell'uomo sono le seguenti:

	Dose ipnotica	Dose tossica
Bambini	0,1-1,5 grm.	2,0- 3,0 grm.
Adulti	2,0-3,0 »	5,0-10,0 »
Alcoolisti	5,0-8,0 »	10,0 »

Gli effetti delle dosi tossiche nell' uomo sono: eccitamento, sonno brusco e profondo, tremito muscolare, respirazione precipitata, polso piccolo, irregolare, intermittente, pallore della faccia, raffreddamento, insensibilità, morte brusca o nel coma.

Le rare autopsie praticate nell'uomo (Hart, Islington, Smith, Needham, Crichton-Browne, Schwaighofer, ecc.) offrono le seguenti alterazioni: il cuore è arrestato in diastole e pieno di sangue nero e coagulato, cervello sano (Islington), polmoni congesti, milza e reni iperemici, meningi iperemiche, circonvoluzioni pallide (Hunt e Watchins): in riassunto, non si hanno che alterazioni di asfissia o di sincope.

Ipnosi cloralica. — Il sonno, che sopravviene dietro le dosi di grm. 1,5-3 di cloralio, in generale, è molto calmo e tranquillo, e può durare da un' ora fino a dodici ore (Liebreich). Secondo Demarquey, l'azione ipnotica è tanto più accentuata e duratura quanto più il malato è debole. Il sonno cloralico rassomiglia molto al sonno fisiologico, e può sopraggiungere bruscamente, o a poco a poco. Un fatto notevole, che sta a provare che il cloralio non agisce per il cloroformio che si sviluppa nel sangue, è la persistenza della sensibilità della mucosa che tappezza internamente il setto nasale, anche quando l' anestesia è completa nelle altre parti del corpo (Jastrowitz e Willième).

Il sonno cloralico è stato spiegato da alcuni coll'iperemia cerebrale

(Gubler, Langlet, Labbè), da altri coll'anemia (Durham, Bernard, Hammond). P. Offret propone un'altra teoria fondata sulla teoria del sonno avanzata da Sommer, il quale spiega l'ipnosi normale colla disossigenazione del sangue. Secondo Offret, l'idrato di cloralio impedirebbe l' ossidazione di globuli rossi, e, per la disossidazione del cervello, si avrebbe il sonno. Se questa teoria fosse vera l'ossido di carbonio dovrebbe essere il migliore ipnotico che conosciamo.

Anestesia cloralica. — L' anestesia cloralica, sostenuta primieramente da Liebreich, che la supponeva prodotta dal cloroformio sviluppatosi nel sangue per lo sdoppiamento del cloralio, accettata in seguito da Richardson, Personne, Dumas, Spencer Wells, Carville, Pellissier e molti altri, impugnata da Demarquey e Gubler, i quali videro che l'azione del cloralio era principalmente ipnotica, è caduta definitivamente dopo le classiche esperienze del Bernard. L'azione anestetica più o meno pronunciata, che pur non può negarsi al cloralio, specialmente se somministrato a fortissime dosi (Porta, Labbè e Gouyon, Horand e Peuch, Willième, ecc.), deve considerarsi come un effetto secondario, un effetto del grave sonno. I nervi sensitivi avvertono gli eccitamenti, ma i centri cerebrali non si prestano per trasformarli in percezioni: il cloralio potrebbe perciò considerarsi come narcotico e stupefacente, ma non come anestetico (Chirone).

Azione del cloralio sulla circolazione e sul sangue. — Il cloralio ha un'azione manifesta sull'organo centrale della circolazione, i cui battiti diventano più lenti diminuendo talora in modo progressivo e regolare, come nelle rane, talora invece cessano bruscamente dopo aver presentate delle irregolarità, come si verifica nei conigli e nei cani. Le dosi forti nell' uomo portano prima accelerazione del circolo, quindi rallentamento.

Per rispetto alla spiegazione di questi disturbi cardiaci, M. Gubler si pronuncia con riserva: l'arresto delle contrazioni cardiache, secondo esso, sono determinate dal cloralio, a dose tossica, non agendo forse direttamente sul cuore, ma piuttosto coll'intermezzo del midollo allungato, esagerando l'azione del sistema moderatore. Anche Vulpian pensa il cloralio possa agire determinando una eccitazione del bulbo rachidiano o dell'origine dei nervi vaghi nel centro bulbo-spinale. R. Troquart, iniettando una soluzione di cloralio nelle carotidi di conigli, potè venire alla conclusione che non è l'eccitazione del bulbo quella che provoca i disturbi cardiaci; il cloralio agirebbe per il contatto immediato colla parete interna del cuore destro. A. Mosso opina che il cloralio si debba denominare con assai maggiore diritto *veleno dei vasi*, che veleno del cuore; i mutamenti nella pressione arteriosa non devono più attribuirsi esclusivamente allo stato anormale dei centri vasomotori, ma sibbene, in gran parte, all'efficacia del cloralio sui vasi stessi: questi, dopo un fugace

restringimento, si dilatano per influenza diretta del cloralio sugli elementi contrattili dei vasi stessi. È in seguito a questa dilatazione vasale e consecutivo afflusso del sangue alla periferia del corpo che si determina l'ipnosi cloralica per il rallentamento e l'infievolimento che subisce la circolazione nei centri nervosi.

Il sangue si altera solo quando il cloralio venga iniettato direttamente nelle vene: i corpuscoli si deformano lasciando fuoriuscire l'emoglobina che si ritrova poi nel siero e nel sangue (Ritter e Feltz). Il Porta li avrebbe visti disciogliersi. Diurberg, mescolando sangue venoso e cloralio, li ha trovati soltanto rigonfiati ed impalliditi.

Azione sulla respirazione. — Nel periodo dell'ipnosi la respirazione è rallentata; si fa irregolare e molto superficiale in seguito a dosi tossiche. La morte per cloralio, generalmente, è dovuta a paralisi del centro respiratorio.

Azione sulla calorificazione. — La temperatura negli animali e nell'uomo sano, a dosi ipnotiche di cloralio, si abbassa di 0,5-1,0 C., a dosi tossiche di 5,0° C. e più. Anche nei febbricitanti la temperatura si abbasserebbe. Questa depressione della temperatura è in parte dovuta all'aumentata dispersione di calore per la dilatazione vasale, ed in parte alla diminuita produzione di calore per lo abbassamento della pressione sanguigna.

Azione sul sistema nervoso e muscolare. — Prima viene attaccata la sostanza grigia degli emisferi cerebrali, e, successivamente, dietro le forti dosi, il midollo spinale. I nervi periferici, sensitivi e motori sembra che non sieno attaccati in un modo notevole (Raiewsky). I muscoli striati, anche negli avvelenamenti molto intensi, conservano la loro eccitabilità diretta ed indiretta; la rigidità muscolare si verifica solo nelle iniezioni di cloralio nelle arterie (Zuber).

Influenza sulle secrezioni. — L'orina, in seguito all'azione dilatatrice del cloralio sui vasi renali (Mosso), subisce notevole aumento. Il sudore è profuso negli avvelenamenti cloralici per la solita influenza dilatatrice e paralizzante sui vasi periferici.

La *proprietà antisettica* dell'idrato di cloralio venne per il primo indicata da Pavesi di Mortara nel 1871, e confermata in seguito da Acettella, Maroni ed altri in Italia, da Dujardin-Beaumetz, Hirne, Fallet, Personne in Francia.

Assorbimento del cloralio, fasi che subisce nell'organismo, forme e vie di eliminazione. — Sia per la via ipodermica, che per quella dello stomaco, come anche di tutte le altre mucose, il cloralio entra in circolo più o meno rapidamente, e, a quanto pare, inalterato.

Abbandonata oggigiorno quasi completamente l'idea di Liebreich, che il cloralio, cioè, agisca per il cloroformio da esso sviluppatosi nel sangue, è riconosciuto che il cloralio, al pari di altri metani clorati, agisce come

tale e non per il suo prodotto di sdoppiamento, inquantochè alla sua penetrazione nell'organismo succede il sonno e non l'anestesia.

Il cloralio si elimina per il polmone, per la cute e pei reni; per le prime due vie, colla massima probabilità, in sostanza, per i reni si elimina in esigua parte inalterato, il rimanente come acido urocloralico (Mering e Musculus). Questo acido riduce la soluzione di Fehling, il che fece credere dapprima alla presenza di zucchero nell'orina.

Sede di azione del cloralio. — Stando al quadro morboso determinato dal cloralio, questo dispiegherebbe la sua azione prima sul cervello, donde il sonno e l'abolizione completa della vita psichica; poscia sul midollo spinale ed anche sui nervi di senso, donde la diminuzione dei movimenti riflessi e l'attutimento della sensibilità, e, se la dose è molto spinta, l'abolizione più o meno completa di essi movimenti riflessi e l'anestesia; ed infine a dose tossica, anche sul midollo allungato, e conseguentemente, disturbi di circolazione e respirazione.

Il modo poi con cui il cloralio lede gli elementi nervosi sarebbe un atto fisico-chimico consistente in una semi-coagulazione degli albuminoidi dei centri nervosi: fatto questo tanto più probabile in quantochè si è già scoverto che il cloralio forma colle sostanze albuminoidi una combinazione ben definita (Bernard).

Cura dell'avvelenamento acuto per cloralio. — Ai fenomeni, che insorgono dietro la somministrazione di dosi tossiche di cloralio, abbiamo accennato più sopra, parlando degli effetti generali del medicamento in parola.

I casi di morte per cloralio conosciuti, all'Agosto 1874, cioè, cinque anni circa dacchè il cloralio era entrato in terapia, secondo il Labbè, superavano i venti. Numerosissimi poi sono i casi di avvelenamento acuto non riusciti, per pronto soccorso medico, ad esito fatale. Citiamo fra gli altri il caso riferito dal Dott. Chouppe che vinse un avvelenamento per 15 grm. di cloralio con applicazioni elettriche, respirazione artificiale e revulsioni. Nella Clinica del Prof. Maragliano venne accolta una ragazza che aveva inghiottiti 14 grm. di cloralio in cartine: non si verificò alcun fenomono di avvelenamento, salvo una sonnolenza prolungatasi per 12 ore, durante la quale la paziente rispondeva alle domande rivoltele; fu praticato il lavaggio di stomaco; la gastrite, insorta per l'azione irritante del cloralio, guarì in pochi giorni.

La tolleranza per questo farmaco è variabilissima; mentre Martineaux, Bourdon, Verga e Valsuani, ecc. hanno somministrato impunemente in varî casi più di 15 grm. di cloralio, Horand e Peuch riferiscono il caso di una ragazza isterica che morì per l'ingestione di soli grm. 1,50.

Il Dott. Kane così riassume la cura da praticarsi negli avvelenamenti da cloralio: 1.° Vuotare lo stomaco. 2.° Eccitare il cuore con iniezioni ipodermiche di caffeina, di stricnina, di digitalina, o con clisteri di

alcool, o con nitrito d'amile per inalazione, o con carbonato di ammonio per iniezioni intravenose. 3.° Avviluppare l'ammalato in coperte di lana, circondandolo di bottiglie calde, onde impedire il raffreddament- del corpo. 4.° Eccitare la respirazione elettrizzando i frenici.

I. G. Sinclair Coghill in un caso di avvelenamento gravissimo per cloralio usò con vantaggio le iniezioni con nitrito d'amile (20 goccie): questo autore nega ogni efficacia alla stricnina, che pure da altri sperimentatori, tra i quali Arnould, Gubler, Labbée, Chirone, fu riconosciuta pressochè inutile.

Nel cloralismo, o avvelenamento cronico per cloralio, oltre a un pronunciatissimo rilasciamento nel sistema vascolare, a un abbassamento della temperatura interna, a disturbi nel sistema nervoso e digerente, si sono osservate frequentemente delle svariate forme eruttive cutanee (orticaria, porpora, roseola, ecc.), esempî delle quali sono riportati da Mason, Burmann, Mercer, Crichton Browne, Mauriac, Martinet, Barbillion ed altri.

Terapia. — Il cloralio ha avuta una applicazione estesissima in terapia, è stato adoprato in pressochè tutte le malattie.

Come ipnotico è stato usato vantaggiosamente nelle *gravi piressie*, a qualunque causa essi tengano, e nelle *malattie infettive* (colera, tifo, scarlattina). Per calmar l'insonnia ed attenuare l'eccitazione; è riuscito utilissimo nelle *diverse forme di pazzia*, specialmente nella *mania* (William Alexander, Philipps, Teller, ecc.): G. B. Simons ha calmato un accesso di mania acuta con 20 goccie di una mistura a parti uguali di cloralio e canfora. Nel *delirium tremens* dei bevitori è stato trovato utilissimo da molti osservatori, fra i quali Gubler, Verneuil, Panas, Richardson, ecc. Il *delirio traumatico*, specie quando si sviluppa negli alcoolisti, viene grandemente attenuato dalla sommistrazione del cloralio. Nell'*eclampsia puerperale* l'uso del cloralio, indicato per la prima volta nel 1869 da Bückard e da Lecacheur, ha ottenuto un successo clamoroso: vien dato alla dose di 2, 3 e 4 grm. alla volta e ripetutamente fino alla provocazione del sonno.

Per la sua virtù antispasmodica il cloralio ha portato dei buoni risultati nelle *nevrosi convulsive*, sopratutto nella *corea* e nel *tetano*.

Nella *corea* usato per la prima volta con vantaggio da Bouchut nel 1869, fu riscontrato in seguito della massima utilità in questa forma di nervosi da Hassewics, Barthez, Hammond, Martin, Rougeot ed altri. Alla dose di grammi 0,60 a 3 e 4, diminuisce realmente l'intensità dei movimenti convulsivi e provoca il sonno, mano mano però che questo si dilegua, i movimenti coreici ricompariscono. Il Semmola constatò esattamente questo fatto fino dal 1870 nell'Ospedale degli Incurabili. Il cloralio, commendato nel *tetano* da Verneuil e da moltissimi altri, riesce utile abbassando il potere eccito-motore del midollo, ed attutendo la sen-

sibilità periferica, ma non vincendo la causa prima che costituisce la natura della malattia e la sostiene. Il cloralio, impedendo il tetano dei muscoli inspiratori, e la imminente asfissia, dà il tempo perchè la causa si esaurisca, o si curi col bagno caldo, quando è di natura reumatica. Infatti in una statistica pubblicata da Chirone, i casi di tetano trattati col cloralio e col bagno caldo guarirono. Sembra poi non debba farsi alcuno assegnamento sul cloralio nell'*isteria*, nell' *epilessia*, nell'*istero-epilessia*, nella *idrofobia rabica*, nella *paralisi agitante*.

Per la proprietà che ha il cloralio di opporsi agli atti riflessi anormali, detto medicamento è stato utilizzato in diverse contingenze. Nella *incontinenza notturna* e nelle *polluzioni notturne* ha dati buoni risultati (William, Thompson, Vecchietti, Bradbury, Williéme). Nel momento del *soprapparto* di donne nervose ed eccitabili il cloralio regolarizza le contrazioni uterine, sopprimendo i fenomeni riflessi che insorgono durante la dilatazione del collo, e che affaticano le pazienti, mentre ritardano e complicano il parto. Spöndly nelle *contrazioni spasmodiche dell'utero* fa prendere ogni due ore 4 grm. di cloralio. Tarnier, che ha esperimentato il cloralio su vasta scala nella pratica ostetrica, ha osservato dei risultati talora soddisfacenti, talora meno buoni. Herzberg e Thayssen hanno adoprato con successo il cloralio nei *vomiti*, specialmente della *gravidanza*. Nella *tosse convulsiva* con grm. 0,50 ai 3 di cloralio si sono conseguiti buoni effetti (Maxwell, Ferrand, Rougeot, Murchison, Chirone, Hendrix ed altri). Nell'*asma* ha fatto pure ottima prova, ed il Tommasi lo ha considerato come il vero rimedio dell' asma puramente nervoso.

Per calmare, il cloralio si è usato con profitto nelle *nevralgie* in genere, nelle *artralgie*, nelle *visceralgie* (colica nefritica, epatica o uterina), nel *reumatismo articolare acuto*, nella *gotta*, nei dolori sintomatici di affezioni dei centri nervosi, di traumatismi, e così di seguito.

Come anestetico nelle operazioni chirurgiche il cloralio per iniezioni intravenose proposto da Orè ed adottato da molti, oggigiorno è stato completamente abbandonato: ora viene usato soltanto e con vantaggio nelle vivisezioni (Sanquirico).

Del cloralio poi, in virtù delle sue azioni antisettica, astringente, caustica e sedativa locale, si sono fatte numerose applicazioni esterne.

F. Accettella per il primo (1870) lo ha trovato utilissimo nelle *ulceri veneree sifilitiche*, le quali perdevano rapidamente il loro cattivo odore, si avvivava in esse una granulazione di buona natura, e presto cicatrizzavano. In seguito Dujardin Beaumetz, Martineau, Horand e Peuch ne hanno esteso l'uso anche alle *ulceri neoplastiche* e con ottimo risultato. Come antisettico, e allo scopo di promuovere leggera flogosi e conseguente adesione, è stato impiegato da Ciattaglia e più tardi da Martineau nelle *fistole* e *seni fistolosi*, nelle *cisti suppurate* e nelle

pleuriti purulente. Allo stesso fine il Porta l'ha usato nell'*idrocele*, nella *ranula*, nell'*igroma*. Porta stesso e Valeriani lo hanno pure adoperato, e con risultato, per iniezione nelle *vene varicose*, onde provocare la coagulazione del sangue, una lenta flebite e la successiva obliterazione delle vene in parola. Parona, Gamberini, Ciattaglia e di recente Lopez Rodrigues lo hanno riscontrato vantagiosissimo per iniezioni nelle *blenorragie:* da questo ultimo viene adoprato nella proporzione di grm. 4 su 250 di acqua: nessun risultato hanno avuto Coignard e Horteloup. L. Amici l'ha usato con vantaggio nella *scabbia*, Dujardin Beaumetz nella *tigna*, nell'*eczema cronico*, ecc.; Vidal preconizza il cloralio nel *prurito delle dermatosi* in genere, quale sedativo locale. Savargnano guarì con una soluzione di 1 a 2 per 100 e 250 di acqua una *ustione* estesa con escare e granulazioni iperplastiche in un bambino di 8 anni. Il cloralio nella *difterite*, utilizzato or sono molti anni dal Massei, fu nuovamente proposto contro questa affezione da Joffroy sotto forma di irrigazioni, gargarismi, pennellazioni; per le irrigazioni e per i gargarismi nella proporzione di 1 su 150 di acqua, e per le pennellazioni di 1 su 50. Nicolaï ha ricavati ottimi effetti contro i *sudori notturni* di tisici e non tisici da frizioni, praticate alla sera, con una soluzione di 8 grm. di cloralio in due bicchieri di acqua e acquavite a parti uguali. Ivanowsky ha proposto di recente l'idrato di cloralio quale *vescicatorio*, ottenendosi un effetto rapido e senza dolore.

Controindicazioni all'uso del cloralio. — Le controindicazioni più rimarchevoli all'uso del cloralio sono date dalle affezioni in genere del tubo gastro-enterico (gastrite, enterite, ulcera rotonda dello stomaco o del duodeno, cancro); vengono poi le malattie organiche di cuore, e le lesioni cerebrali e midollari (Bouchut, Demarquey, Benedikt, Gubler ed altri).

Posologia e farmacopea. — L'idrato di cloralio può somministrarsi per la bocca o per l'intestino, in iniezioni sottocutanee, col metodo endermico, in iniezioni intravenose e per inalazioni.

Per la bocca. — Può prescriversi sotto forma di pozione, di siroppo, di capsule, ecc. La forma migliore è la soluzione in acqua coll'aggiunta di un siroppo qualunque; 2-3 grm. di cloralio in 100 grm. di acqua e 20 grm. di siroppo di cedro, da prendersi in una sola volta o in due volte prima di andare a letto. La dose media per un adulto è di 3 grm. Ai neonati, secondo Liebreich, può somministrarsi fino a grm. 0,40, ai bambini al di sopra di un anno fino ai quattro anni grm. 0,90. In genere nei bambini, nelle donne nervose, nei malati deboli bisogna saggiar prima la tolleranza per il medicamento, cominciando dalle piccole dosi, 30-40 centigrm. In condizioni speciali, come nei tetanici, potrà spingersi la dose fino ai 6 e 10 grm. Worms e Martineau hanno dato fin 16 e 20 grm. di cloralio in ventiquattro ore, senza il minimo inconveniente.

Come abbiamo detto, il veicolo più appropriato è l' acqua potabile, però il Liebreich commenda anche la birra, il vino, il the. Le soluzioni di cloralio devono essere preparate di recente, altrimenti si alterano in breve tempo, e non devono mai essere troppo concentrate per gli effetti irritanti che potrebbero indurre sulla mucosa gastro-enterica. Le capsule, che talora vengono somministrate, contengono 20 o 30 centigrm. di cloralio.

Per l'intestino. — Quando non sia possibile somministrare il cloralio per bocca, e ciò per circostanze le più svariate, si ricorre alla via intestinale: 2 o 3 grm. in 150 grm. di mucillaggine per ciascun clistere.

Per iniezioni sottocutanee. — Di rado si ricorre alle iniezioni ipodermiche che inducono irritazione, in conseguenza della quale anche l'assorbimento si fa più lentamente (Willième, Liouville). Namias l' adopra in soluzione di 1 su 2 parti di acqua, ma è troppo irritante; Higgison e Hall si servono delle soluzioni di 1 per 10 di acqua.

Metodo endermico. (Horand e Peuch) — Per mezzo di un vescicatorio si toglie l'epidermide della parte sulla quale vuolsi applicare il cloralio; questo adoprasi in polvere.

Le *iniezioni di soluzioni di cloralio per le vene* (Orè) oggi sono state completamente abbandonate.

Le *inalazioni di cloralio* a mezzo di sigarette (Mandl), o facendo disciogliere il cloralio nell'etere solforico e quindi aspirando (Richardson), sono state pure abbandonate.

Per applicazioni esterne il cloralio si è adoprato in soluzione acquosa più o meno concentrata, in glicerina, in pomata (Horrand e Peuch), per suppositori sedativi (Whidbam). Baumetz e Limousin adoprano dei lapis di cloralio come quelli di nitrato d'argento: contro le ulceri veneree gli stessi hanno pure raccomandata la polvere di metacloralio, la cui azione caustica violenta può modificarsi con una polvere inerte qualsiasi.

BIBLIOGRAFIA. — Moleschott. *Osservazioni sugli effetti terapeutici del cloralio.* Giornale dell'Accad di Med. di Torino, 1870. — Porta. *Dell' amministrazione del cloralio.* Rendiconti dell' Istituto Lombardo, gennaio, 1870. — Verga e Valsuani. *Sugli usi terapeutici del cloralio*, esperimenti clinici. Milano, 1870. — Schivardi. *Sul cloralio.* Rivista terapeutica. Annali Un. di Med., 1870. — De Giovanni e Ranzoli, *Esperimenti sopra l'azione del cloralio.* Gaz. Med. Ital. Lomb., 1870. — Parola. *Il cloralio nella blenorragia uretrale.* Giornale italiano delle malattie veneree e cutanee, 1870. — Manzini. *L'idrato di cloralio applicato alle veglie ostinate dei maniaci pellagrosi e non pellagrosi.* Gaz. Med., 1870. — Zani. *Intorno all'efficacia ipnotica del cloralio in diverse forme di malattie mentali.* Bull. delle scienze mediche di Bologna, 1870. — Fiori. *Il cloralio nell'isteria convulsiva.* Giornale di Med. milit., 1870. — Berti, Minich e Namias. *Studio sul cloralio.* Giornale Veneto delle scienze mediche, 1870. — Chirone. *Contribuzione sperimentale alla storia del cloralio.* Laboratorio farmacologico della Reg. Università di Napoli, Rivista Unione Med. N. 10 e 11.

1870. — Ciattaglia. *Sull'uso del cloralio nella terapia delle malattie veneree.* Archivio di medicina, Roma, 1871. — Piovene. *Due casi di tetano traumatico curati coll'idrato di cloralio.* Gazzetta Medica, 1871. — Paci. *Due casi di tetano traumatico curati con buon successo dall'idrato di cloralio.* Lo Sperimentale, 1871. — Leonardi. *Cloralio nella incontinenza notturna di orina.* Ippocratico N. 19, 1872. — Pavesi. *Il cloralio idrato quale nuovo emostatico.* Indipendente, N. 25, 1872. — Vulpian. *Cours de la Faculté de médicine; leçons publiées dans l'Ecole de médicine.* Avril 1874, N. 11 et suiv.; Bordley James. *Dell'uso dell'idrato di cloralio nella tosse convulsiva.* Americ. Journal of Med. Scien., 1874. — Dujardin Beaumetz. *Des applicationz externes de l'hydrate de chloral et du métachloral.* Bull. gén. de thérap., 1873. — Gubler. *Du chloral en thérapeutique.* Journal de pharmacie et de chimic, 1873. — Fabritius. *Das chloralhydrat als Heilmittel gegen Brightische Nierenerkranküng.* Wiener medizinische Presse, 1874. — O. Liebreich. *Das chloralhydrat, ein neuer Hypnoticum und Anästheticum etc.* Berlin, 1869. — Prokop v. Rokitansky. *Ueber dem Einfluss des Chloralhydrates auf die Reizbarkeit des Nervensystems.* Wiener Med. Jahrbücher, 1874. — Alois Monti. *Ueber die Verwendbarkeit des chloralhydrates in der Kinderpraxis.* Jahrb. f. Kinderheilk, 1871. — Peyraud. *Ueber die revulsiven Eigenschaften des chloral.* Bull. de Thér., 1878, pag. 160. — V. Mering. *Ueber das Verhalten des chloralhydrates und Butylchloralhydrates im Organismus.* Zeitschr. f. phys chemie tom. VI pag. 480. — Prof. Kirn. *Ueber Chloralpsychosen. Vortrag auf der Naturforscher.* Vers. in Freiburg. 1883.

1. Cloralio idrato	gr.	5,00
Vaselina	»	25,00

si fa pomata per frizioni nelle nevralgie.

Maragliano.

2. Idrato di cloralio	gr.	1,00
Cera	»	2,00
Burro di cacao	»	3,00

per suppositorio

Waldenberg.

3. Idrato di cloralio gr. 5,00

Acqua distillata q. b. fino alla quantità di 10 cent. cubici per iniezioni ipodermiche — 1-4 iniezioni di 1 c. c. ciascuna.

Liebreich.

4. Idrato di cloralio	gr.	2,00
Acqua distillata	»	60,00

per clistere — nell'asma bronchiale.

Maragliano.

5. Idrato di cloralio	gr.	3,00
Acqua distillata	»	80,00
Siroppo di cedro	»	20,00

Due cucchiai da zuppa di venti minuti in venti minuti come ipnotico, sospendendolo appena ottenuto lo scopo.

Maragliano.

6.	Idrato di cloralio	gr.	1,00
	Acqua distillata	»	30,00
	Siroppo	»	3,00

contro le pertosse a 4 piccoli cucchiai al giorno.

Liebreich.

7.	Idrato di cloralio	gr.	5,00
	Acqua distillata	»	10,00

Se ne mette la metà in un bicchiere di vino, di birra, di latte o di limonata come ipnotico.

Liebreich.

8.	Foglie di senna	gr.	6,00
	fá infuso a colatura di	»	300,00
	agg. Cloralio idrato	»	1,50
	Siroppo semplice	»	30,00

Come purgativo di pronta azione.

Bonetti.

VIII.

CROTON-CLORALIO

del Dott. V. Martini, Assistente alla Clinica Terapeutica
del Prof. Bufalini in Siena.

Dopochè Liebreich al Congresso di Rostock nel 1871 ebbe comunicato il resultato delle sue esperienze sul *croton-cloralio*, rilevandone l'azione ipnotica potente, e facendone risaltare le proprietà per le quali dal cloralio il nuovo farmaco si differenziava, numerosi osservatori, tra i quali Mering, Weill, Yeo, Engel, Wickham-Legg, Benson-Baker, Dunlop, Cleborne, Bouchut, Worms, Emmert, Ringer, ecc., impresero lo studio del nuovo corpo tanto dal lato sperimentale che terapeutico.

Il *croton-cloralio* si ottiene facendo passare una forte corrente di cloro nell' aldeide etilica od anche nella paraldeide fino a suturazione, distillando, rettificando sull'acido solforico, e distillando di nuovo (G. Krämer e Th. Pinner). Raccogliendo soltanto i prodotti che passano tra 163.° e 165° C., si ha un liquido di aspetto quasi oleoso, biancastro, di odore che ricorda quello del cloralio, e che è appunto il *croton-cloralio* o *cloralio butilico*, o *tricloro-croton-aldeide*, rappresentato dalla formula $C^4H^5 Cl^3 O$ *triclorobutilaldeide*. In presenza dell'acqua, come il cloralio anidro, da un idrato solido, che è quello che si usa in medicina. Il *croton-cloralio idrato* cristallizza in piccolissime pagliuzze bianche, di aspetto quasi setaceo, di odore forte e sgradevole, che fondono a 75° C., bollono a 165°, solubili in circa 30 parti di acqua comune, solubilissime in acqua calda, in alcool ed in etere, solubili in 7 parti di glicerina. In contatto degli alcali il *croton-cloralio* si trasforma in acido formico ed allil-cloroformio, il quale, poco stabile, si decompone in bicloro-allilene ed acido cloridrico.

Per assicurarsi della purezza del *croton-cloralio idrato* bisogna scioglierlo nell'acido azotico fumante: se questa soluzione si verifica facilmente, con sviluppo immediato di vapori nitrosi, la sostanza non è pura, è pura invece se i vapori nitrosi si svolgono dopo qualche tempo.

L'azione locale del *croton-cloralio* è molto più accentuata di quella del cloralio. Applicato sulla pelle intatta, induce leggiera irritazione, sul derma e più ancora sul connettivo ipodermico, porta intensa irritazione, infiammazione e consecutiva suppurazione: nonostante tali fatti pare che l'assorbimento si avveri in leggier grado. Amministrato per la via dello

stomaco, determina irritazione, però non molta intensa, e l'assorbimento avviene facilmente.

Gli effetti generali del *croton-cloralio* alla dose di grm. 0,50 a 1 gr., dato per la via della bocca, dopo 10′ o 20′, consistono in un sonno calmo e tranquillo, in un attutimento della sensibilità del cuojo capelluto e della pelle della faccia, mentre rimangono inalterate la sensibilita delle altre parti del corpo, la respirazione e la circolazione (Liebreich); la tonicità muscolare pure viene rispettata dal *croton-cloralio* più che dal cloralio, non determinandosi col primo quasi mai una vera risoluzione muscolare (Chirone). L'ipnosi è di durata assai breve rispetto a quella del cloralio, talora manca (Worms, Tommasi). Il risveglio è accompagnato qualche volta da stupore e dolor di testa.

L'asserzione di Liebreich, che il *croton-cloralio* dapprincipio produrrebbe massimamente anestesia della pelle del capo e della faccia e quindi delle altre parti del corpo, non verificandosi contemporaneamente cangiamenti nella respirazione e nella circolazione, è stata contraddetta da Mering, secondo il quale, l'azione ipnotica ed anestesica del *croton-cloralio* sarebbe uguale a quella del cloralio, ma più leggiera, tanto nei sani che nei malati: inoltre, a dose attiva, il medicamento in parola, come il cloralio, non risparmierebbe la circolazione e la respirazione. Alcuni autori, tra i quali Weill, Burney Yeo, Engel, appoggiano l'opinione di Liebreich, avendo riscontrati notevoli effetti dall'uso del croton-cloralio nel trattamento delle nevralgie del trigemino: altri, tra i quali Nothnagel, non riconobbero al *croton-cloralio* alcuna superiorità nella cura di questa specie di nevralgie, e, conseguentemente, alcun'azione elettiva sui nervi sensitivi della faccia.

A dose tossica il *croton-cloralio*, oltre ad un sonno profondissimo, porta anestesia e risoluzione muscolare completa, rallentamento e quindi irregolarità del ritmo respiratorio e del cardiaco, depressione della temperatura, e, finalmente, morte per arresto dei moti respiratori.

All'autopsia riscontransi congestione della mucosa gastro-enterica, ipostasi polmonare, intensa congestione delle meningi cerebrali e delle spinali (Weill e Burney Yeo); il cuore è quasi vuoto, ed il sangue fluido è accumulato nel sistema venoso.

Il *croton-cloralio* fu raccomandato da Liebreich nella supposizione che, venuto a contatto dell'alcalinità del sangue, si sdoppiasse in diclorallile e acido formico, e come diclorallile agisse da ipnotico: infatti, avendo sperimentato con il diclorallile, afferma di avere portati negli animali effetti ipnotici senza alterazione della circolazione e della respirazione. Il Mering crede tutto ciò inesatto, giacchè, iniettando nei conigli del triclorocrotonato di sodio, il quale, in soluzioni alcaline dilute, anche a freddo, si trasforma in diclorallile, non vide insorgere alcun fenomeno; inoltre, anche i vapori di diclorallile, fatti inalare direttamente agli ani-

mali, non inducono ipnosi. In conseguenza, anche per il *croton-cloralio*, come per il cloralio, gli effetti non possono riportarsi ai prodotti di sdoppiamento.

In quanto alla sede di azione, secondo Liebreich, il *croton-cloralio* agirebbe da prima sui centri cerebrali, donde l'ipnosi, e sui nervi sensitivi della faccia, quindi sui centri spinali, ed in ultimo, sui nervi motori e sui centri cardiaci.

Nell'avvelenamento per *croton-cloralio*, oltre alla respirazione artificiale, consigliata da Liebreich, giovano gli eccitamenti periferici, quando però l'anestesia non sia troppo pronunciata. Il Weill ha trovata vantaggiosa negli animali l'applicazione elettrica sul midollo spinale e sul midollo allungato.

Il *croton-cloralio*, come *ipnotico*, è stato usato principalmente in quei casi, nei quali il cloralio era controindicato per la sua azione sul cuore e sul respiro. Quale *anestesico* speciale della faccia e del cranio, è stato adoperato con vantaggio da Wickham Legg in 20 casi di *nevralgie del trigemino;* in tale specie di nevralgie lo riscontrarono utile pure Benson-Baker, E. Markham Skerrit, Burney Yeo, Dunlop, Cleborne, Worms, Brünniche ed altri. Con resultato variabile è stato pure impiegato nelle nevralgie di tutte le altri parti del corpo. Benson-Baker e P. O. Jones l'hanno usato con vantaggio per combattere la *fotofobia.* W. C. Webb in 200 casi di *pertosse* ebbe buoni resultati dall'uso del *croton-cloralio* a dosi elevate in una pozione con glicerina, aggiungengendovi talora un po' di tintura di belladonna; in bambini di 1 anno lo prescriveva alla dose di 5 cgr. ogni 4 ore, di 10 anni alla dose di 10 cgr. ogni 4 ore, negli adulti alla dose di 20 cgr. pure ogni 4 ore. Janiszewski ha proposto, come per il cloralio, l'iniezione di soluzioni di *croton-cloralio* nelle vene prima delle operazioni.

Le controindicazioni più notevoli all'uso del *croton-cloralio* sono date dalle affezioni del tubo gastro-enterico in genere (gastrite, enterite, ulcera rotonda dello stomaco o del duodeno, cancro).

Il *croton-cloralio idrato*, essendo poco solubile nell'acqua fredda, bisogna amministrarlo o nell'acqua calda, o in una soluzione acquosa di glicerina (Yeo), o anche nell'alcool (Berry); sarà utile aggiungere anche qualche correttivo che mascheri il sapore, mitigando contemporaneamente l'azione locale del farmaco.

Per ottenere l'azione ipnotica in un adulto bisogna amministrarne da gr. 0,50 a 1 gr., spingendo, qualora occorra, la dose fino a 2 a 3 gr. Contro le nevralgie, secondo il metodo inglese, si somministra frazionatamente, 5-20 cgr. ogni quarto d'ora od ogni mezz'ora. Le grosse dosi, date in una sola volta, portano spesso nausea e vomito per l'azione locale (Tommasi).

Bibliografia. — S. Ringer. *Osservazioni sull'idrato di croton-cloralio nell'emicrania*, Brit. med. Journal, 21 Novembre 1874, pag. 627. — Bouchut. *Del croton-cloralio comparato al cloralio nei fanciulli*, Gaz. des Hôpit., 141, p. 1122, 1874. — Worms. *Nota sull'azione del croton-cloralio*, Bull. gén. de Thérap., 30 Maggio, 1874, p. 447. — I. Burney. *Proprietà, azione ed usi del croton-cloralio*, Lancet, 31 gennaio, 1874, pag. 159. — E. M. Skerrit. *Il croton-cloralio nelle nevralgie*, Lancet, 2-9 Dicembre, 1876. — E. Emmert. *Sull'idrato di croton-cloralio*, Correspondenz Blatt f. schw. Aerzte, n. 4, p. 97, 1876. — P. O. Jones. *L'uso dell'idrato di croton-cloralio nella fotofobia*, Chicago med. Journ. and Examiner, Settembre, 1876. — Cleborne. *Il croton-cloralio nella odontalgia*, The New-York med. Record., 19 Maggio, 1877. — W. M. Dunlop. *Il croton-cloralio nella pertosse*, Lancet, 28 Giugno, 1877. — W. C. Webb. *Sulla cura della pertosse con il croton-cloralio*, American Practitioner, Agosto, 1883.

Formole. I. Worms amministra il *croton-cloralio* secondo la formula qui sotto:

Croton-cloralio	grm.	1.
Glicerina pura		
Acqua	ana grm.	60.
Essenza di menta	goc.	3.
Siroppo semplice	grm.	25.

II. Bardet usa la seguente mistura:

Croton-cloralio	grm.	4.
Alcool a 90.°	»	40.
Essenza di menta	gocce	4.
Acqua stillata	grm.	50.

Nelle nevralgie un cucchiaio da caffè ogni mezz'ora fino al cessare della nevralgia.

III. Weill lo prescrise in pillole:

Croton-cloralio		
Polvere di liquirizia		
Estratto di rose	ana grm.	1.

Per 20 pillole, 4 o 5 alla volta.

IV. Leoni adopera una soluzione così composta per iniezioni ipodermiche, le quali riescono però assai irritanti:

Croton-cloralio	gram.	1,6.
Glicerina pura		
Acqua di lauroceraso	ana grm.	16.

1 cc. di questa soluzione corrisponde a 5 cgr. di *croton-cloralio*.

IX.

PARALDEIDE

del Prof. VINCENZO CERVELLO di farmacologia a Palermo.

La *paraldeide*, scoperta nel 1848 dal Weindenbusch, rimase molti anni nelle mani dei chimici senza entrare nel dominio della terapia; solo nel 1882 comparve il primo lavoro sulla sua azione fisiologica, e sulle sue possibili indicazioni come medicamento (1). In seguito furono fatti su questo farmaco numerosi studî farmacologici e clinici.

Caratteri chimici e fisici. — Secondo la sua composizione chimica la *paraldeide* deve considerarsi come un polimero dell'aldeide ordinaria; tre molecole di quest'ultima si uniscono in una molecola di paraldeide ($C_2H_4O)_3$, forse per rottura del doppio legame dell'atomo di ossigeno. La *paraldeide* è un liquido incoloro, limpido, di odore acuto, di sapore aromatico bruciante; bolle a 124°, la sua densità è 0,998 a 15°, per raffreddamento si solidifica in una massa cristallina incolore, fusibile a + 11,5. È mescibile in tutte le proporzioni con alcool ed etere; 100 p. di acqua a + 15° sciolgono 10 p. di *paraldeide;* è meno solubile a caldo, sicchè la soluzione acquosa satura a temperatura ordinaria s'intorbida a caldo e a 100° depone circa la metà della quantità disciolta. È un corpo riduttore e dà lo specchio dell'aldeide; per ossidazione si trasforma in acido acetico. Si altera facilmente mutandosi in aldeide, e per conservarla bene deve sottrarsi all'azione della luce.

Azione fisiologica. — La *paraldeide* appartiene al gruppo degli ipnotici nel quale venne a occupare un posto importante e a riempire una lacuna, poichè quando comparve in terapia, non si conosceva ancora altro agente ipnotico privo di azioni secondarie nocive all'organismo.

L'*assorbimento* di essa si compie bene per la mucosa gastro-intestinale, così gli effetti si mostrano spesso pochi minuti dopo l'ingestione, di solito però il sonno si provoca dopo $^1/_4$ — $^1/_2$ ora, tempo del resto variabile secondo la suscettibilità individuale. La *paraldeide* si assorbe bene anche dal retto, anche meglio dal connettivo sotto-cutaneo, ma nel punto della iniezione si desta un vivo bruciore. Per la superficie polmonare la *paraldeide* passa lentamente nel sangue, così le rane messe dentro una campana piena di vapori di *paraldeide* entrano in narcosi dopo

(1) *Arch. p. le scienze mediche* vol. VI. pag. 177.

7-8 minuti; i conigli resistono per $^3/_4$ d'ora alle inalazioni di paraldeide, i cani e i gatti per un'ora e più.

Per la via polmonare si arriva a ottenere un'anestesia completa con abolizione dei riflessi, cosa che non avviene per le altre vie di assorbimento, a meno che si adoperino dosi tossiche.

L'*eliminazione* si fa principalmente per la superficie polmonare, sicchè l' aria espirata ha odore di paraldeide; una porzione deve certamente eliminarsi coll'urina, ma mancano ricerche in proposito.

In soluzioni concentrate provoca bruciore nella bocca, in soluzioni diluite (2 - 3 $^0/_0$) è ben tollerata, dà un senso di freschezza, che svanisce dopo qualche minuto. Lo stomaco la tollera bene anche concentrata e le funzioni di quest'organo, come quelle degli intestini, non sono disturbate; la digestione si compie regolarmente, l' appetito non si modifica.

Il dottor *Cramer* (1) volle indagare pochi mesi fa quale influenza esercitassero gli ipnotici più adoperati sulla digestione; si servì delle digestioni artificiali, e trovò: 1.° che il sulfonal, la paraldeide e l'idrato di amilene alle dosi adoperate non disturbano il potere saccarificante della saliva; 2.° che il cloralio, la paraldeide, l'idrato di amilene e il sulfonal in soluzioni diluite ($^1/_{80}$) non ostacolano l'azione digestiva del succo gastrico artificiale sulla fibrina; in soluzioni concentrate ($^1/_{20}$) si ha un notevole ritardo nella soluzione della fibrina in presenza dei primi tre farmaci, pel sulfonal non si può trarre una conclusione sicura, perchè a tale concentrazione restava in parte indisciolto; 3.° che il cloralio e la paraldeide ritardano notevolmente, anche in concentrazione di $^1/_{80}$, la soluzione della fibrina per azione del succo pancreatico, meno nocivo è l'idrato di amilene, innocuo il sulfonal.

Questi risultati ottenuti colle digestioni artificiali sono incompleti; è inoltre difficile stabilire lo stato di concentrazione di un farmaco a misura che attraversa le varie porzioni del tubo digestivo; del resto secondo il *Cramer* sarebbe solo disturbata l' azione del succo pancreatico sulla fibrina; or, quando la paraldeide arriva negli intestini, una buona parte è già assorbita, e quel che resta deve essere in soluzione molto allungata. Resta in ogni modo stabilito il fatto risultante dall'osservazione giornaliera che la paraldeide rimane innocua nel tubo gastro-intestinale, anche quando se ne fa uso prolungato, o quando le funzioni digestive si compiono stentatamente come nei febbricitanti.

Il *sistema nervoso centrale* è la sede di azione della paraldeide. A dosi piccole e medie sono quasi esclusivamente influenzati gli emisferi cerebrali, per cui si avverte una leggera confusione alla testa, come quando si ha molta voglia di dormire, a stento si tengono aperte le palpebre e l' individuo prende l' aspetto caratteristico di chi ha sonno,

(1) *Therap. monatshefte* anno II, pag. 359.

ed infatti dopo un tempo variabile da un quarto d'ora a mezz'ora si addormenta. Dosi forti estendono la loro influenza al midollo spinale e al bulbo, per cui da una parte i movimenti riflessi si modificano, indebolendosi, e possono spegnersi del tutto per dosi che quasi costantemente portano la morte; d'altra parte si deprimono le funzioni della respirazione e del circolo sanguigno.

La paraldeide ha però ciò di caratteristico, che può circoscrivere la sua azione al cervello, qualora si adoperi in dosi non assai grandi, ma sempre più che efficaci a produrre i suoi effetti terapeutici; e molto deve aumentarsi la quantità somministrata, perchè vengano in iscena i sintomi riferibili a una modificazione degli altri centri nervosi. Quindi a differenza degli ipnotici che allora conoscevansi, la paraldeide può chiamarsi un ipnotico puro. Questo fatto, che risulta da numerose esperienze fisiologiche e cliniche, ha un significato pratico importante, poichè maneggiando bene questa sostanza, si possono da essa trarre gli effetti desiderati, senza offendere funzioni importanti alla vita.

Il sonno, per l'azione della paraldeide, non è preceduto da fenomeni di esaltazione, solo si ha qualche volta uno stadio nel quale si diviene più vivaci, allegri, in cui la sensibilità di contatto è più squisita e che è ben lontano dal potersi rassomigliarre all'ebbrezza alcoolica; il più spesso manca e sopravviene il sonno, senza avvertirsi alcun fenomeno subbiettivo, tranne che una leggera confusione di testa.

La durata del sonno paraldeico è in media di 4-5 ore, però varia secondo la dose e secondo l'ora della somministrazione, verificandosi quanto accade per gli altri ipnotici, che di sera l'effetto è più sicuro e si prolunga più che di giorno; varia poi molto per la suscettibilità individuale.

Dopo il sonno non si prova malessere, cefalea, inappetenza ed altri disturbi di sorta, anzi si gode un senso di benessere, come allo svegliarsi del sonno naturale, specialmente da quegli individui che soffrono agripnia.

La *sensibilità generale* non sembra modificata, così la persona che dorme si sveglia, se toccata o chiamata, risponde alle domande, che le si rivolgono e, lasciata tranquilla, torna a dormire. Per dosi forti, tossiche, la sensibilità diminuisce, come si è visto negli animali, ma nell' uomo non si arriva mai a spingere tanto la dose, che sarebbe un pericolo per la vita. La paraldeide quindi deve considerarsi non mai come un anestesico, ma semplicemente un ipnotico.

La paraldeide può dirsi veramente inoffensiva per le funzioni più importanti dell'organismo animale. Parlano molto chiaro le esperienze fatte da molti e con risultati concordi sul modo di comportarsi del *cuore*, della *pressione sanguigna* e della *respirazione* sotto l' influenza della paraldeide; fatti sperimentali, che hanno trovato la loro conferma nelle osservazioni sull'uomo sano e sul malato.

Nel sonno paraldeico la diminuzione della frequenza cardiaca è ap-

pena più pronunciata che nel sonno naturale, in un minuto si hanno 6-10 battiti di meno; nei tracciati sfigmografici si incontra la forma del polso inalterata, l'altezza della curva un po' diminuita.

Anche la circolazione cerebrale si modifica come nel sonno fisiologico, secondo hanno osservato parecchi sperimentatori, i quali si sono serviti di diversi metodi di ricerca.

La paraldeide, stando l'individuo in veglia, non modifica punto la respirazione; durante il sonno ne diminuisce appena la frequenza; nello stesso tempo gli atti respiratori si fanno un po' più profondi.

La temperatura rimane anch'essa inalterata nella veglia, si abbassa solo di qualche decimo nel sonno. Ciò avviene nell'uomo; ma negli animali, specialmente nei conigli, si ha una depressione termica maggiore, agendo su di essi con dosi relativamente elevate onde poter produrre una narcosi manifesta.

Tra le proprietà della paraldeide notevole è quella di opporsi all'avvelenamento da stricnina. Gli animali avvelenati con dosi più volte mortali di queste alcaloide, se sono trattati a tempo giusto colla paraldeide, in dosi anche piccole, cadono in narcosi, senza mostrare più alcun fenomeno stricnico, e si svegliano completamente guariti.

In questo caso la narcosi procede al solito come negli animali non stricnizzati, solo tarda un poco a manifestarsi. Anche il considerevole aumento della pressione sanguigna prodotta dalla stricnina non ha più luogo, se agisce contemporaneamente la paraldeide.

Quest'antagonismo non è reciproco: infatti gli animali avvelenati con dosi minime mortali di paraldeide non sono salvati dalla stricnina, data a piccole o grandi dosi; si osserva l'avvelenamento per paraldeide procedere dallo stesso modo, anzi la morte giunge più presto se si adoperano grandi quantità di stricnina, sommandosi in queste condizioni le azioni deprimenti dei due farmaci, essi a dosi medie sono antagoniste, eccitando l'una, indebolendo l'altra il potere riflesso del midollo spinale, ma a dosi forti anche la stricnina, come è noto, finisce col paralizzare.

Abbiamo dunque un antagonismo unilaterale, come accade sempre in tutti i casi in cui concorrono le azioni di farmaci che eccitano e di quelli che paralizzano un dato elemento anatomico; solo questi ultimi hanno la virtù di opporsi agli altri.

Abbiamo ora sostanze che rinforzano gli effetti ipnotici della paraldeide; quando ad essa si associa la morfina, il sonno insorge più presto e si prolunga di più. La morfina ha anche il potere di rendere attive le piccole dosi inefficaci di paraldeide. Per influenza di questo miscuglio la frequenza cardiaca invece di diminuire aumenta, il numero delle respirazioni diminuisce poco, la pressione sanguigna rimane inalterata.

Finalmente ricordiamo le modificazioni che subisce l' eliminazione dell'urina. Da taluni si riteneva la paraldeide facesse aumentare la quan-

tità giornaliera dell'urina, da altri si ammetteva il contrario; ora le esperienze dello *Schroeder* (1) tolgono ogni dubbio, dimostrano che la diuresi aumenta, ma non notevolmente.

Sono interessanti le esperienze, nelle quali si è fatta agire la caffeina su animali paraldeizzati; in tal caso la quantità dell'urina emessa aumenta in proporzioni assai considerevoli.

Lo *Schroeder* ammette il seguente meccanismo: egli ritiene che la caffeina sia un eccitante dell'epitelio renale, ma quando agisce sola non produce diuresi, perchè essa, eccitando anche il centro vasomotorio, porta una costrizione nei vasi renali per cui l'eliminazione dell'urina si rallenta; si hanno quindi dalla caffeina due azioni contrarie che si neutralizzano. Quando però si fa in modo da impedire che il centro vasomotorio subisca un'eccitazione, e influisca perciò sulla circolazione renale, allora la caffeina trova libero il suo campo di azione e porta la diuresi; questa condizione si soddisfa tenendo gli animali sotto l'influenza del cloralio o della paraldeide.

La spiegazione è ingegnosa, ma non regge forse a una critica sperimentale, di cui non è qui il caso di occuparci. Resta però acquistato un fatto di gran valore per il significato fisiologico e per le utili applicazioni terapeutiche che ne deriveranno.

Usi terapeutici. — Questi possono già dedursi da quanto si è esposto intorno all'azione fisiologica.

Anzitutto abbiamo nella paraldeide un rimedio ipnotico nell'insonnio sostenuto dalle più diverse cause ed è a preferenza indicata in questi stati morbosi accompagnati da grande depressione di forze, da debole azione cardiaca, nei quali non è permesso intervenire con il cloralio e con altri ipnotici deprimenti. Nei febbricitanti, in cui le forze cardiache possono facilmente indebolirsi, la paraldeide non dà alcun pericolo; il *Desnos* (2) dice « non aver visto mai che la febbre o le malattie che la tenevano sotto la loro dipendenza, fossero in modo nocivo influenzate dalla paraldeide ». Negli individui affetti da malattia di cuore e dei vasi sanguigni questo medicamento non solo non riesce dannoso, ma riordina e solleva l'azione cardiaca, può dirsi un vero tonico cardiaco. Il *Leeh* (3) cita il caso di un albuminurico affetto anche da un'affezione valvolare con dilatazione e indebolimento del cuore, con polso irregolare, debole, appena sensibile, con insonnia e agitazione estrema, il quale dalla paraldeide ricevè gran conforto; ricorda un altro caso di un bronchiettasico con edema polmonare e asistolia, che non poteva trovare un istante di riposo; la paraldeide alla dose di 50 gocce gli procurò in meno di 10 minuti un sonno, che durò due ore, e dal quale uscì calmo e sollevato. L'uso ripe-

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Vol. XXIII fasc. I, 1886.
(2) *Bull. génér. de thérap.* 1885, t. 109, pag. 52.
(3) *Médical Chronicle*, febbraio 1885.

tuto continuò a produrgli sempre gli stessi benefici effetti. Il dottore *Tchepetow* (1), basandosi sopra un materiale assai ricco raccolto in tre anni, loda molto il nostro ipnotico e fra le altre indicazioni lo consiglia nell'insonnia dovuta a una fatica cerebrale; 2 grammi, dice egli, sono sufficienti in questi casi a provocare un sonno profondo e di lunga durata.

In questi ultimi tempi la farmacologia si è arricchita di altri ipnotici, come l'acetale, l'uretano, l'idrato di amilene, il sulfonal; fra questi l'acetale è stato abbandonato, gli altri sono dei buoni ipnotici, ma ci pare ancor prematuro un giudizio esatto sul posto che spetta a ciascuno di essi.

La virtù analgesica della paraldeide è di gran lunga inferiore a quella della morfina, provocandosi il sonno, si ottiene una certa calma, ma se il dolore è acuto, il sonno è interrotto a brevi intervalli o manca affatto. In talune nevralgie riesce però utile l'uso della paraldeide, così nella gastralgia, nell'enteralgia qualche volta basta somministrarla una sola volta per allontanare completamente il male; *Desnos* vinse una nevralgia occipitale ribelle a molti rimedì con una dose di 4 grammi, ed a un itterico, che si lamentava d'insonnio ostinato tenuto da una violenta cefalalgia, fece sparire colla stessa dose tanto l'agripnia che il mal di testa. Non intendiamo per ciò dire che abbiamo fra mani un rimedio sicuro contro le nevralgie.

La paraldeide spiega un'influenza benefica molto più sicura quando trattasi di sopraeccitazione dei centri nervosi. Con questa espressione generica comprendiamo molte forme morbose, sulle quali non possiamo dilungarci, così il delirio alcoolico, l'agitazione febbrile, le malattie mentali, ecc. Qui la calma non è conseguenza del sonno. Il Morselli (2) dice che, anco mancando l'effetto ipnotico, la paraldeide mostrò sempre la sua efficacia, diminuendo la irrequietudine notturna e mantenendo i malati in una specie di calma e di sopore. Concordi sono le osservazioni di altri autori.

Nel *delirium tremens* e nella morfinomania sembra che i vantaggi non siano semplicemente temporanei, ma duraturi, potendosi il male curare radicalmente.

Nell'avvelenamento da stricnina la paraldeide dovrà riuscire assai utile; non sappiamo se si sia a questo scopo adoperata, ma le esperienze sugli animali sono molto evidenti. Il *Dujardin-Beaumetz* la ritiene l'antidoto il più potente contro la stricnina (1). Il *Bokaï* dalle sue esperienze trae la stessa conclusione, consiglia di somministrare la paraldeide nell'uomo in caso di intossicamento stricnico alla dose di 6-12 grammi in

(1) *Wratsch*. n. 49. 1887.
(2) *Gazzetta degli Ospedali* N. 86, 1882.
(3) *Medicina contemporanea*, Anno I. pag. 281.

unica volta. Non vi sarebbe a temere un' azione depressiva sul cuore, epperò è preferibile al cloralio e al cloroformio (1).

Qui dobbiamo ancora ricordare il tetano. Sebbene si sia già pubblicato qualche caso di guarigione, pure riteniamo che questo felice risultato debba essere raro, però è certo che anche nei tetanici la paraldeide provoca i suoi effetti, facendo rilasciare i muscoli contratti, portando una certa calma, financo il sonno; sicchè in mancanza di agenti terapeutici più efficaci e che si oppongano radicalmente al male, troviamo nel nostro ipnotico un mezzo che vale per lo meno a lenire sofferenze tanto atroci.

Un' applicazione terapeutica di molto valore pare debba trovarsi dietro gli ultimi esperimenti dello *Schroeder* (2). Tanto dai fatti sperimentali che dalle osservazioni cliniche in corso, e che saranno presto pubblicate (3), risulta che l'associazione della paraldeide alla caffeina porta una diuresi così abbondante come nessun altro farmaco.

Or se si considera che entrambe le sostanze sono toniche pel cuore, si comprenderà quanta utilità potrà ricavarsene nei cardiaci con rottura di compenso e con abbondanti spandimenti sierosi, si avrà in tal caso una doppia azione, cioè riordinandosi la circolazione sanguigna, il rene eliminerà maggior copia d' urina, e d' altra parte questo effetto è raddoppiato per l' eccitazione diretta che subisce l' epitelio renale; queste non sono vedute teoriche, perchè l' esperienza clinica le va confermando.

Questa associazione riuscirà vantaggiosa in generale nei casi di versamenti sierosi prodotti da altre malattie e tutte le volte che si voglia attivare la diuresi. Per la nefrite dovrà prima bene stabilirsi se l'eccitazione renale non aggravi la condizione flogistica del rene.

L'uso della paraldeide si può prolungare senza andare incontro ad alcun disturbo, solo accade che qualche volta l'organismo vi si abitua, di guisa che bisogna alzare le dosi, ma questa assuefazione pare che accada meno che per altri ipnotici, tanto che da taluni non è stata osservata.

Poche sono le *controindicazioni* della paraldeide. Eliminandosi per le vie respiratorie può riuscire qualche volta irritante, così non è bene tollerata negli ultimi stadî della tisi polmonare con esulcerazione del laringe, nel qual caso la tosse si esacerba. Non essendovi però queste condizioni speciali, i tisici trovano molto conforto nella paraldeide, come risulta dalla larga esperienza di *Tchepetow* (4). Un' altra controindicazione che è comune a molti farmaci, l'abbiamo nelle gravi lesioni della mucosa gastrica e intestinale sebbene nei casi di dilatazione di stomaco con dispep-

(1) *Medical Chronicle*, ottobre, 1886

(2) L. citato.

(3) Di questi studî si sta occupando il Prof. Cervello insieme col Dr. Caruso.

(4) L. citato.

sia di solito vi è tolleranza. Sarà inoltre prudente non insistere nell'uso della paraldeide negli individui refrattarî, o in quelli che ne sono eccitati piuttosto che assopiti, come accade qualche volta. Finalmente non conviene nemmeno insistere nei casi di grande ripugnanza all'odore e al sapore. Oltre a queste non sapremmo trovare altre controindicazioni, avendo già sopra detto che molti stati patologici, che escludono l'intervento cogli antichi ipnotici, non escludono quello colla paraldeide.

Dosaggio. — La *dose* attiva varia molto da un'individuo all' altro, alle volte bastano poche gocce, alle volte bisogna arrivare a parecchi grammi; in media possiamo stabilire 2-3 grammi.

Il sapore del farmaco è diversamente apprezzato dai malati, alcuni lo trovano gradevole, altri sgradevole, però con adatte formole si riesce a mascherarlo bene. Anzitutto bisogna somministrarlo in soluzione 2-3-4 p. 100, perchè concentrato produce bruciore nella bocca, si preferirà un' acqua aromatica e uno sciroppo di sapore piacevole. Il *Dujardin-Beaumetz* consiglia la seguente formola: paraldeide grammi 10; alcool a 90° grammi 10; tintura di vaniglia grammi 2; acqua grammi 30; sciroppo semplice grammi 60. Dice che tutti i malati sono stati di accordo nel riconoscere che l'ingestione di questo medicamento è meno sgradevole, che quella delle pozioni al cloralio. È più semplice e più gradita quest'altra formola: paraldeide grammi 2-3-4; acqua di menta grammi 50; sciroppo di scorza di arancio grammi 50; da prenderla in 2-3 volte e anche in unica volta. Il *Desnos* la prescrive insieme a sciroppo gommoso e buona quantità di sciroppo di ribes, e dice che i malati la prendono volontieri: fa notare che il colore dello sciroppo di ribes diventa giallo d'ambra. Occorrendo ottenere un effetto più marcato e più sicuro, si aggiungerà l'idroclorato di morfina alle solite dosi. Sono raccomandabili le capsule gelatinose di paraldeide, tollerate benissimo dallo stomaco e colle quali si evita ogni sapore. Per clistere si darà in soluzione acquosa 1-2 grammi, aggiungendovi, se occorre, qualche goccia di laudano. L'assorbimento per le vie respiratorie o per il connettivo sottocutaneo non hanno valore pratico.

Crediamo in ultimo utile di accennare ai metodi più facili per riconoscere *se la paraldeide sia pura*, cosa di importanza grandissima.

1.° La paraldeide deve distillare tutta a temperatura di 124°. Se passano altre porzioni a temperatura più bassa, è segno che vi sono mescolati altri corpi e specialmente aldeide e alcool. 2.° Per raffreddamento a + 4° — 5° deve solidificare in cristalli, che fondono, a + 10°; quando vi è mescolato alcool o aldeide anche a - 5° non solidifica. 3.° Si fanno evaporare a bagno maria 5-10 grammi della sostanza, non deve rimanere residuo di cattivo odore (aldeide, valerica o amilica). 4.° 1 p. di paraldeide deve sciogliersi senza intorbidamento in 10 p. di acqua a + 15°, per riscaldamento la soluzione deve intorbidarsi. 5.° La soluzione

acquosa satura e fredda deve dare reazione neutra; la reazione acida indica presenza di acido acetico. 6.° La soluzione acquosa al 5 $^0/_0$ acidificata a freddo con acido nitrico deve rimaner chiara per aggiunta di nitrato di argento. L'intorbidamento proviene dall'acido cloridrico.

BIBLIOGRAFIA. — Cervello, *Sull'azione fisiol. della parald.* Arch. p. le scienze mediche vol. VI e Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. vol. XVI). — Morselli, *Ricerche clin. int. all'az. ipnotica e sedat. della parald. nella mal. mentali,* Gazzetta degli Ospit., 14-17-21 genn. 1883. — Albertoni, *Sul potere ipnotico della paraldeide,* Riv. di ch. med. e farm., vol. I. — Cervello, *La paraldeide come antag. della stricnina,* Arch. p. le scienze med. vol. VII. — Berger, *Ueber die schlafmach. Wirkung des Acetal u. des Parald.* Bresl. aerztl. Zeitschr., Anno V, n.° 6. — Langrenter, *Ueber Parald. u. Acetal Wirkung bei Geisterkranken,* Seduta della Soc. di psich. di Berlino, 9 luglio 1883. — Brown, *Sopra l'uso terapeut. della parald.*, Brit. med. Journ., maggio, 1883. — Gugl, *Ueber Parald. als sclafmittel,* Zeitsch. f. Therapie, agosto 1883. — Gugl, *Die Behandlung des Delirium tremens mit. Parald.* Ibidem, maggio 1884. — Peretti, *Ueber die schlafmach. Wirkung des Paraldehyds*, Berl. Klin. Woch. n.° 40, 1883. — Dujardin-Beaumetz, *Sur les effets physiologiques et thérap. de la parald.*, Bull. gen. de thér. gennaio 1884. — V. Noorden, *Parald. als schlafmittel,* Centralbl. f. Klin. Med., n.° 18, 1884. — Kurz, *Parald. als schlafmittel,* Ibidem, n.° 12, 1884. — Bergesio, *Sulle indicazioni degli ipnotici e specialm. della paraldeide nell'insonnia degli alienati,* Arch. Med. ital., dicembre 1883. — Masius, Ann. Soc. Med. Chir. de Liege, dic. 1883. — Eloy, *La parald. et ses propr. hypnotiques*, Union Med. genn. 1884. — Yvon, *Sur la parald.*, Bull. gen. de Thérap. genn. 1884. — Dujardin-Beaumetz, *Nuove ricerche sperimentali sulla parald.*, Med. Contemp., Anno I. — Curci, *Azione di alcuni med. sulla circolaz. cerebrale*, Sperim., marzo 1884. — Bergesio e Musso, *Contrib. allo studio della circolaz. cerebrale*, Giorn. della R. Acc. di Torino, marzo 1884. — Cervello, *Ricerche cliniche e fisiologiche sulla parald.*, Med. contemp., Anno I. — Desnos, *De la paraldihyde*, Bull. gen. de thérap., vol. 109, 1885. — Leek, Med. chronicle, febb. 1885. — Cappelli e Bragia, *Sulle variaz. locali del polso nel cervello e nell' avambraccio per effetto di alcuni farmaci,* Milano 1885. — Bokaï, *Paraldeide e stricnina,* Med. Chronicle, ott. 1886 e Centralbl. f. Klin. Med., Aprile 1886. — Sommer, Neurol. Centralbl., n.° 3, 1886. — Schrocder, *Ueber die diuretische Wirk. des Caffein*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., vol. XXIII. — Tchepetow. *Effetti terapeutici della paraldeide,* Wratsch n.° 49, 1887. — Cramer. *Einwirk. einig. schlafmittel auf den Werdanungsprocess,* Ther. monatsh. fasc. 8.°, Anno II. — Fröhner, *Sulla tossicologia della paraldeide*, Berl. Klin. Woch. 1887.

FORMOLE 1. — p. Paraldeide 50.00
Olio di menta pipirita . . gocce 10
Olio d'olivo q. b. per ottenere un volume di 100 c. c.

Se ne prendono in una volta da 6 a 10 c .c. Langreuter.

2. — p. Paraldeide 3.00
Ottimo cognac 20.00
Tintura di vainiglia . . . gocce 10
Acqua di fonte 100.00

da prendersi in due volte all' intervallo di 15 minuti l'una dall'altra.

Maragliano.

3. — p. Paraldeide 2-4.00
Mucilagine gommosa 60.00
Sciroppo di cedro 30.00
da prendersi in una volta. Berger.

4. — p. Paraldeide 5.00
Mucilagine gommosa
Acqua stillata ana 25.00
da usarsi in una volta per clistere.
Maragliano.

X.

IDRATO DI AMILENE

del Dott. V. Martini, Assistente alla Clinica Terapeutica
del Prof. Bufalini in Siena.

All'illustre chimico Wurtz dobbiamo la preparazione dell'*idrato di amilene,* il quale, dotato di rilevanti proprietà ipnotiche, come ebbero ad osservare J. von Mering e Thierfelder negli animali (1885), venne più tardi da Mering stesso introdotto in terapia. Dopo di lui Jolly, Schaarschmidt, Buschan, Gürtler, Fischer, Riegel e Anellis, Grifflth e Kirby hanno ammesso concordemente che all'idrato di amilene spetti come ipnotico un posto di mezzo fra il cloralio e la paraldeide.

L'*idrato di amilene* appartiene al gruppo degli alcool terziarì; viene detto anche *dimetiletilcarbinolo, alcool pseudo amilico,* o *alcool amilico terziario*, ed ha per formula

$$C^5 H^{12} O = (CH^3)^2 C (C^2H^5) OH$$

Il Wurtz l'ottenne dal jodidrato d'amilene o joduro d'amile terziario.

Ora si prepara facendo agire dell'acido solforico diluito (1 vol. di acido concentrato con 2 vol. d'acqua) su dell'amilene, preparato dall'alcool amilico ordinario, e che contiene molto trimetiletilene. L'amilene viene assorbito dall'acido solforico, e si ha l'acido amisolforico, il quale, assai instabile, coll'acqua si scinde in acido solforico e alcool amilico terziario. Si distilla, si dissecca il distillato con carbonato potassico, e si fraziona.

L'*idrato di amilene* è un liquido chiaro, oleoso, con odore penetrante, che ricorda quello della canfora e della menta, di sapore un po' sgradevole. Ha un peso specifico di 0,812 a 12° C., e, quando è puro, bolle a 102°,5; si solidifica a 12°,5 in cristalli aghiformi, che fondono a 12°. Si scioglie in 8 parti di acqua, e in tutte le proporzioni nell'alcool. Ossidandosi fornisce acido acetico e acetone.

La purezza dell'*idrato di amilene,* oltre che dall'odore, dal punto di fusione e dal punto di ebollizione, si può desumere dai seguenti saggi indicati da B. Fischer:

1° Coll'acido solforico si colora in giallo-bruno.

2.° Una soluzione di 1 grm. in 15 grm. di acqua, trattata con bicromato di potassio e acido solforico diluito, e poi scaldata leggermente, anche dopo mezz'ora non deve colorarsi in verde.

3.° Se ad una soluzione di 1 grm. su 15 di acqua si aggiungono alcune gocce di nitrato d'argento e tracce di ammoniaca, e poi si scalda, il liquido chiaro, raffreddando, non deve dare argento ridotto, il che starebbe a indicare la presenza di aldeide.

4.° Una soluzione di 1 grm. su 15 di acqua, trattata con permanganato di potassio fino a colorazione leggermente rossa, entro 15' non deve decolorarsi.

Kahlbaum mette in commercio l'*idrato di amilene* allo stato liquido purissimo, oppure sotto forma di capsule gelatinose. L'impurezza più comune dell'idrato di amilene sta nella presenza di alcool amilico.

In quanto all'azione fisiologica, Mering e Thierfelder ebbero negli animali i seguenti risultati.

Nelle rane, pochi minuti dopo l'iniezione di grm. 0,06-0,1 di *idrato di amilene*, si ha paralisi generale, quindi anestesia, e da ultimo scomparsa dell'attività riflessa. I conigli, dopo l'introduzione nello stomaco di 2-3 grm. di *idrato di amilene*, cadono, dopo 20' o 30', in un sonno profondo che dura dalle 6 alle 18 ore. Nei cani, per la somministrazione di 8 grm., si ha egualmente sonno profondo con abolizione quasi completa dei riflessi. A queste dosi la frequenza del respiro è pochissimo diminuita; nei cani i movimenti respiratorii si riducono da 20 a 16, differenza questa che si ha pure nel sonno fisiologico.

Anche la circolazione non risente in modo notevole l'azione del farmaco, le differenze nella frequenza del polso e nella pressione sanguigna, dietro la somministrazione dell'*idrato di amilene*, a differenza del cloralio, sono appena percettibili. L'azione dell'idrato di amilene a dosi medie si estende principalmente sul cervello, donde il sonno; a dosi più forti vengono colpiti il midollo spinale e il midollo allungato, di qui la scomparsa dei riflessi, e l'arresto della respirazione e del cuore.

Nell'uomo l'assorbimento dell'*idrato di amilene*, sia che venga somministrato per la via della bocca o del retto, e, in quest'ultimo caso, quando esista intolleranza gastrica, si fa con grande rapidità, tanto che in molti casi il sonno può sopraggiungere nel giro di 5' a 10'. Preso per bocca, quando sia puro, il sapore è meno disgustoso di quello della paraldeide; dato per la via del retto non provoca irritazione della mucosa, come succede coll'idrato di cloralio.

In taluni casi l'effetto ipnotico si fa risentire solo dopo 20' o 30', in alcune forme di pazzia si fa attendere anche un'ora. La dose media per un adulto è di 3 grammi al giorno, e la durata del sonno è dalle 6 alle 10 ore. Quasi inapprezzabile è il periodo di eccitazione; facile, tranquillo, e non seguito, ordinariamente, da cefalea nè da spossatezza è il risveglio.

Non si verifica alcun disturbo gastrico o intestinale. Griffit e Kirby solo in due casi ebbero a notare effetti spiacevoli: in uno trattavasi di

donna isterica nella quale si verificò un delirio temporaneo, nell'altro si ebbe il vomito in un ammalato, che aveva però lo stomaco sommamente irritabile. Nell'uomo, come negli altri animali (conigli e cani) sottoposti a sperimento[1], non si hanno modificazioni notevoli nella respirazione e nella circolazione. Il ritmo e il numero degli atti respiratorî non si discostano da quelli che si notano durante il sonno spontaneo. Nessun cambiamento pure rilevasi nel numero delle pulsazioni, o nella curva del polso ricavata collo sfigmografo; in alcuni casi si ha un leggero aumento, in altri una diminuzione nella frequenza del polso, il che non presenta alcuna importanza, potendosi anche verificare negli stadî fra il sonno e la veglia.

Gli ammalati non si abituano a questo farmaco, dimodochè non è necessario accrescerne la dose dopo averlo usato parecchi giorni.

L'azione ipnotica è minore di quella del cloralio, ma più energica di quella della paraldeide; il rapporto sarebbe il seguente: 1 grm. di idrato di cloralio ha la medesima azione che 2 grm. d'idrato di amilene e di 3 grm. di paraldeide.

L'*idrato di amilene*, passato nel circolo sanguigno, al pari dell'alcool ordinario, va soggetto ad una combustione più o meno completa.

Le applicazioni terapeutiche dell'*idrato di amilene* si fondano unicamente sulla sua azione ipnotica. J. von Mering, stabilitane l'azione farmacologica sugli animali, l'ha sperimentato, alla dose di 3-5 grm. in 60 casi — *insonnia da nevrosismo*, *delirium tremens*, *melancolia con stupore* o *con agitazione*, *demenza paralitica*, *epilessia*, *isteria*, ecc.: in quattro casi soltanto l'ipnotico si dimostrò inefficace; venne usato con vantaggio anche in due bambini sofferenti di *tosse canina*. Nell'insonnia consecutiva a dolori è conveniente unirlo al cloridrato di morfina. Jolly e Schaarschmidt hanno ottenuti eccellenti effetti dall'uso dell'*idrato di amilene* negli *alienati*. Gürtler pure ha potuto quasi sempre verificare l'azione ipnotica e calmante del rimedio in 61 dei suoi ammalati, fra i quali 7 affetti da *alcoolismo cronico*, 2 da *encefalomalacia*, 2 da *morfinismo*, 2 da *epilessia*, 7 da *tubercolosi*, 2 da *cistite* e 2 da *vizio cardiaco*. Buschan ha somministrato l'*idrato di amilene* in 11 alienati, ed ha concluso che il farmaco in parola, pur non essendo un ipnotico di primo ordine, può rimpiazzare il cloralio e la paraldeide. Risultati favorevoli ebbero pure Riegel e Anellis in più di 300 casi, nonchè, recentemente, Griffith e Kirby e Dietz. Questi ultimi lo giudicano più efficace dell'uretano e della paraldeide; in alcuni casi, specialmente in vizj di cuore, lo antepongono, sebbene meno energico, al cloralio.

L'*idrato di amilene* si somministra internamente, in pozione o in capsule gelatinose, oppure per clistere.

Le capsule gelatinose contengono circa 15 centigrm. del rimedio.

La dose media efficace per gli adulti è di 3 grm. e mezzo; per i

bambini di età inferiore ad un anno di 20 centigrm.; da un anno a dieci gradatamente fino a 60 centigrm.

Nonostante i risultati favorevoli ottenuti col nuovo ipnotico, anche considerato il prezzo assai elevato di esso, è probabile che il suo uso non si estenderà al di là di quei casi, nei quali gli altri ipnotici, a lungo andare, non producono più effetto.

Bibliografia. — I. von Mering. *L'idrato d'amilene, un nuovo ipnotico e il suo impiego in medicina.* Therap. Monatschrift, Luglio 1887, p. 249. — Schaarschmidt. *Sull'uso dell'idrato di amilene come ipnotico nei disturbi mentali.* Therap. Monatschr. Settembre, 1887, p. 331. — Fischer. *L'idrato di amilene.* Bull. med., Febbrajo, 1888. — Franz Gürtler. *Sull'efficacia dell'idrato di amilene come ipnotico.* Berl. Klin. Woch., n.º 6, p. 99, 4 Febbrajo, 1888. — Georg Buschan. *Sull'idrato di amilene.* Berl. Klin. Woch., n. 12, p. 228, 19 Marzo, 1888. — Griffith e Kirby. *L'uretano e l'idrato di amilene.* Journ. Amer. Med. Asroe. — Riegel e Anellis. *L'idrato d'amilene come ipnotico.* Bull. gen. d. Therap., Luglio, 1888.

Fischer raccomanda le formule seguenti:

1. —	Idrato di amilene	grm.	7
	Acqua distillata	»	60
	Estratto di liquirizia	»	10

Da prendersi una metà prima di andare a letto, e l'altra dopo mezz'ora o un'ora, se colla prima metà non si è fatta risentire l'azione ipnotica.

2. —	Idrato di amilene	grm.	6
	Cloridrato di morfina. . .	centigrm.	2
	Acqua distillata	grm.	60
	Estratto di liquirizia . . .	»	10

Da prendersi c. s.

3. —	Idrato di amilene	grm.	5
	Acqua distillata	»	50
	Mucilaggine di gomma arabica .	»	20

P. clistere.

4. —	Idrato di amilene	grm.	4
	Cloridrato di morfina . .	centigrm.	1,5
	Acqua distillata	grm.	50
	Mucilaggine di gomma arabica .	»	20

P. clistere.

XI.

IL SOLFONALE, NUOVO IPNOTICO

del prof. C. Raimondi della R. Università di Siena.

Come farmaco ipnotico surrogato al cloralio per determinati casi oggi si raccomanda un altro recentissimo frutto della sapiente ed industre Chimica tedesca, il Solfonale di Baumann.

Chimica. — Fino dal 1833 lo Zeise aveva scoperto il mercaptano (*corpus mercurium captans*) o solfidrato d'etile, un vero etere dell'alcool etilico $C^2 H^5 OH$, l'ossigeno dal quale sarebbe sostituito dallo Solfo come lo indica la formola $(C^2 H^5) 2 S$.

Dalla combinazione dell'etil-mercaptano con l'acetone, Baumann ottenne un prodotto di ossidazione cristallizzabile ed avente per formula chimica $(CH^3 (2 = C = (SO^2 C^2 H^5) 2$, da qualificarsi come un *dietilsulfondimetilmetano*, alla quale denominazione scientifica si è sostituito per il commercio quella di solfonale, proposto dalla Ditta Fr. Bayer et C. di Elberfeid, che ebbe per primo modo di preparare su larga scala il nuovo prodotte chimico, dopochè fu riconosciuto per gli esperimenti di Baumann e Kast attivo ed applicabile in terapia.

Il solfonale è cristallizzabile in grosse tavole incolore ed in lamelle perfettamente inodore ed insipide, che fondono a 125-°127° C. e sono solubili in 18-20 parti d'acqua bollente.

Alla temperatura dell'ambiente non occorrono più di 100 p. di acqua per sciogliere 1 p. di solfonale. Nell'alcool i cristalli sono più facilmente solubili e così pure nell'etere alcoolizzato: sono inattaccabili dagli acidi e dagli alcali, come pure dalle sostanze ossidanti tanto a caldo, che a freddo. L'acido solforico concentrato appena appena a caldo agisce sul solfonale, il quale resiste anche all'acido nitrico fumante e all'acqua regia.

Il cloro ed il bromo anche a caldo sono privi d'azione.

Reazioni. Se del solfonale vien fatto fondere in un tubo d'assaggio e si scalda fino a che dalla massa liquida si sviluppano bolle di gas, aggiungendo allora la metà in peso d'acido pirogallico, la miscela assumerà, da incolora che era prima, una tinta coffeana, poi bruna e mantenendo il riscaldamento si sprigioneranno vapori di mercaptano.

P. fisio-farmacologia. — Dovendo studiare le proprietà fisiologiche di nuovi corpi che siano prodotti di combinazione, devesi tener conto sia degli effetti consociati dei diversi componenti, sia di quelli nuovi even-

tualmente risultanti dalle ottenute sostituzioni di molecole chimiche ad altre, con che risultano poi differenze spiccate nell' azione biologica di prodotti chimicamente affini e la pratica applicazione di taluni e non di altri.

Baumann e Kast avendo appunto ottenuto nel *dietilsulfondimetilmetano* o solfonale un prodotto d'ossidazione per combinazione di due sostanze di azione nota in parte, se non in tutto (l'acetone e l'etilmercaptano), vollero indagarne gli effetti sugli animali in confronto ad altri composti con radicale alcoolico della serie aromatica e tutti del gruppo Disulfoni.

Per la sua poca solubilità nell'acqua il solfonale male si presta ad essere propinato per via ipodermica in piccoli animali a sangue freddo od anche poichilotermi.

Il solfonale somministrato nella quantità di grammi due ad un cane del peso di Kg. 10 produsse dopo $^1/_2$ ora gravi turbe della sfera motoria, andatura vacillante e atassica, stato di ubbriachezza e poi con la stanchezza, l'accoccolamento ed il sonno, che durò parecchio tempo e tranquillo. Svegliatosi il cane, prese di buon grado il suo solito vitto.

Per altre prove su cani più robusti e di maggior taglia, si dimostrò costante l'effetto del solfonale sulla sostanza grigia della corteccia del cervello, spiccata e costante l'azione ipnotica.

Nell'organismo il solfonale scomponesi: nelle orine si trova un'altra combinazione organica solfata.

Il Dr. Cramer ha potuto dimostrare che il solfonale non altera il processo di chimificazione dello stomaco e dell'intestino e non ha influenza sull' assimilazione.

Il Dr. William Smith ha studiato il modo di comportarsi del solfonale nell'organismo e l'influenza che eventualmente fosse per esercitare sul ricambio materiale. Dagli esperimenti istituiti è risultato: 1.° Che la somministrazione di solfonale non influisce sul quanto d'azoto eliminato; 2.° per effetto del solfonale portato nell'organismo si osserva una eliminazione però tardiva di composti organici con solfo solubili. 3.° L'eliminazione d'acido solforico nei solfati delle orine non è accresciuta per le somministrazioni di solfonale, il che dimostra essere le organiche combinazioni solfate provenienti da decomposizione del solfonale, contraddistinte per una grande stabilità (Su questi prodotti lo Smith non ha potuto dare finora maggiori schiarimenti, richiedendosi altre indagini all'uopo).

In Italia venne preso in studio il solfanale per primo dallo scrivente insieme col Dr. Funajoli, provando il nuovo ipnotico sui pazzi del manicomio di Siena. Avanti però d'istituire osservazioni sull'uomo, ci assicurammo con diverse prove chimiche e sugli animali della bontà e purezza del preparato direttamente speditoci dalla Ditta Bayer d'Elberfeld, e volemmo convincerci della innocuità del solfonale riguardo al cuore,

mettendo in confronto i risultati di esperimento con l'apparecchio del Roy fatti prima col solfonale, poi con il cloralio idrato.

I cardiogrammi raccolti e che si possono vedere nella Memoria da me e dal Funajoli pubblicata nell'*Archivio italiano per le malattie nervose* fasc. V., 1888, dimostrano, non meno chiaramente delle espenienze istituite nel laboratorio del prof. Kries di Friburgo, che il solfonale anche a dosi tossiche non ha influenza sul cuore: le prove poi fatte col chimiografo di Ludwig ci assicurano che il solfonale non produce abbassamento della pressione del sangue nelle arterie.

L'esame istituito è documento valido, pur tenendo conto della diversità di comportamento del cuore d'animali omiotermi e poichilotermi rispetto a certi stimoli (1), per dimostrare il vantaggio del solfonale in quelle contingenze della pratica medica, in cui, richiesto un ipnotico, sia controindicato il cloralio dallo stato cardiopatico del paziente o similmente per altri motivi non si voglia dare l'oppio od altro sonnifero succedaneo agli oppiati.

Esperienze fisioterapeutiche. — Determinato che fu per gli esperimenti su gli animali il modo d'azione ed i limiti di dosatura del solfonale, il prof. Kast di Friburgo ne provò gli effetti sull'uomo sano e sul malato.

Nell'uomo allo stato fisiologico ed in qualunque momento del giorno, meglio se a digiuno, la somministrazione per bocca del solfonale nella dose di 2-3 fino a 4 grammi produce, senza effetti nocivi, un senso di stanchezza con ottusità, che viene anche avvertita subbiettivamente, verso le impressioni esterne, fenomeni che durano per alcune ore e poi scompaiono, senza che siasi prodotto un vero stato di sonno.

Però in taluni si raggiunge l'effetto sonnifero per più ore anche di giorno.

Le prime esperienze sull'uomo malato vennero istituite nella clinica di Bàumler in Friburgo. Sono 120 osservazioni su pazienti affetti alcuni da insonnia nervosa, altri da malattia organica dei centri nervosi, alcuni vecchi sofferenti per insufficiente sonno, altri pazienti d'insonnia febbrile; infine alcuni cardiopatici, nei quali la causa dell'insonnia era riposta nel disturbo della circolazione.

L'effetto fu più che soddisfacente, non essendo mancato che in poche eccezioni il sonno riparatore tranquillo e profondo dopo $^1/_2$ ora, 1 ora o 2 ore al più dalla somministrazione del farmaco e avendo durato per 5-8 ore, da cui si destano ristorati e senza veruna conseguenza.

Il polso ed il respiro si mantennero normali; nessun disturbo agli organi digerenti, anzi il farmaco fu ben tollerato da un paziente con catarro gastrico.

(1) Moriggia. Atti dell'Accademia dei Lincei 1888.

Nessun disturbo dal lato del cuore, anzi buon effetto notò Kast in cardiaci con rottura del compenso e forte abbassamento della pressione cardiaca. La dose per l'uomo fu solitamente di 2 grm. in alcuni casi anche 3: nelle donne potè il più delle volte bastare un grammo. Il rimedio venne in taluni casi adoperato per una settimana e più di seguito senza che ne risultasse manifesta assuefazione.

Per invito del Dott. Kast vennero fatte delle prove col solfonale nei pazzi del Manicomio di Marburgo e le osservazioni raccolte sono state oggetto di una nota pubblicata dal Dott. Rabbas nel N. 17.° della Berliner Klin. Wochenschrift. Il giudizio dato è che il solfonale come ipnotico sarebbe potente più dell'idrato d'amilene e della paraldeide.

Anche in individui abituati ai narcotici, il solfonale mantenne la sua efficacia, a 2-3 grm. ebbe azione su pazienti anche eccitati.

Rabbas prescrisse più di 200 volte il solfonale ed i pazienti che lo presero sommano a 27: risultò manifesto che l'uso prolungato non rende necessario un aumento nella dose. Furono provate alternativamente dosi di 1-2 grm., quelle maggiori di tre-quattro grammi, senza manifestazione nociva: l'appetito, la digestione, la respirazione e la funzione del cuore non ne risentirono in alcuna maniera.

Da me insieme col Dr. Funajoli direttore del Manicomio di Siena si esperimentò il nuovo ipnotico negli alienati, come quelli che presentano l'insonnia non solo frequente ma anche ostinata, che spesso non cede neppure a forti dosi di cloralio e di morfina. Le somministrazioni fatte sommano a circa quaranta, ma il numero dei pazienti ai quali fu propinato il vantato sonnifero sarebbe ancora esiguo, causa il prezzo ancora elevato di quello (1). Il risultato di queste esperienze fu altrove pubblicato: basterà qui riportarne le conclusioni, che sono le seguenti:

a) Tra gli ipnotici più attivi e più usati che si somministrano in dose d'uno a più grammi, il solfonale ha un'azione superiore ed anche a dose inferiore può perfino superare l'azione del cloralio e tanto più della paraldeide, dell'idrato d'amilene e uretano.

b) L'azione del solfonale comincia una o due ore dopo la sua somministrazione. Il sonno suol durare dalle 6-8 ore, benefico, ristoratore, identico al naturale.

c) Anche nei pazienti abituati agli ipnotici il solfonale dispiega l'azione sua, ma in tali casi può mancare al primo giorno ed essere sicura soltanto dopo due-tre giorni: in seguito l'effetto può dirsi immancabile: ma sospeso il rimedio, ritorna l'insonnia.

d) Il solfonale non altera le funzioni del cuore, quindi è indicato nell'insonnia dei cardiopatici.

(1) In oggi costa L. 25 ogni 100 grammi presso la ditta Bayer d'Elberfeld e più del doppio quella del Laboratorio Riedel di Berlino.

e) Nell'insonnia da malattie cerebrali può giovare l' uso del solfonale a preferenza d'altri sonniferi: però non è detto che sia un farmaco d'azione infallibile, potendo anche per analoghe condizioni in soggetti diversi corrispondere favorevolmente per taluni e per altri no: per altro finora quasi tutte positivamente depongono le esperienze nostre ed altrui.

f) Nell'insonnia da alienazione mentale sembra giovi maggiormente il solfonale, quando le forme sono a fondo depressivo, anzichè di esaltamento, ma anche in queste una dose più alta raggiunge l'intento.

g) Quanto alla dose non devesi eccedere un grammo nei fanciulli, due o tre nelle donne, i quattro nell'uomo; di solito anche per adulti bastano grammi due di solfonale per produrre sonno ristoratore della durata di 6-8 ore.

h) Il solfonale comecchè insipido può somministrarsi anche ad insaputa dei pazienti in forma di confetti o pastiglie contenenti centigrammi 50, 1 grammo cadauna da principio attivo, od anche in tisane nel latte, in emulsioni edulcorate, ecc. (1).

(1) Avevamo già compiuto questo studio quando ci pervenne notizia di altri contributi recati da Langguard e Rabow, e da Rosin da Oesterreicher. Nulla per vero di nuovo aggiungono i citati sperimentatori confermando per altro l'innocuità e bontà del nuovo farmaco ipnotico. Si dice che il solfonale abbia fra gli altri meriti anche quello di non produrre assuefazione terapeutica. Per parte nostra vorrebbesi una più larga esperienza per concludere su ciò, ma intanto sta il fatto che per un certo tempo si mantiene immutata l'efficacia del rimedio e se esiste assuefazione questa non è certo pronta.

Si è trovato non sicuro l'effetto di un grammo: bisogna però eliminare i casi, in cui il sonno proviene dall'influenza psichica suggestiva esercitata dalla propinazione apparente di un ipnotico, come p. e. quando il sonno fu procurato somministrando con apparato di sonnifero una cartolina d'amido. Però se con un grammo di solfonale più fiate si ottenne il sonno a riprova sta l'esperimento di sospendere il rimedio, con che riapparve l' insonnia. Eccezionalmente riesce innefficace la dose di grammi due, tre a quattro grammi vincono le insonnie più ostinate.

Nessun effetto spiacevole si dice che lascino anche le alte dosi di solfonale, sebbene ne' limiti terapeutici, quando sieno somministrate in tempo, per cui il paziente si svegli dopo una lunga notte di sonno, anzi soddisfatto si trova il paziente come se avesse fruito di sonno naturale; ma che invece resta uno stupore grave e di cui l' individuo si lagna se il sonno fu di breve durata e diurno.

Anche ai tisici o sofferenti d'insonnia per tosse molesta, le alte dosi di solfonale vuolsi sieno di vantaggio, non tanto da meritare la preferenza sugli oppiati e la morfina, ma si per usarli a vicenda.

Il prefato Autore aggiunge ancora l'osservazione di casi, in cui il solfonale fu dato invece del cloralio, perchè i pazienti d'insonnia erano cardiopatici ed altri casi di sostituzione del solfonale alla morfina: però ebbe a notare che nei primi giorni di astinenza dalla morfina, il solfonale riuscì poco efficace. Anche il Funajoli ha veduto casi nei quali il sonno prima procurato con cloralio o con morfina o coll'uno e coll'altra insieme, quando vi si sostituì il solfonale ottennesi al 2.° 3.° giorno dalla somministrazione l'effetto benefico del sonno tranquillo e più duraturo, per quanto la dose del nuovo ipnotico fosse inferiore a quella del cloralio: una volta ottenesi l'intento desiderato la sera stessa della sospensione del cloralio sostituito col solfonale.

In quanto alla dosimetria, a detta dell'Oesterreicher, è uguale l' effetto di pari dosi di solfonale e di cloralio: invece a Rosin parrebbe che soltanto quattro grammi di solfonale sorpassino l'effetto di grm. 2 di cloralio: noi propendiamo ad accettare il giudizio del primo citato sperimentatore, soggiungendo che un raffronto dosimetrico non si può fare che in modo relativo: certo è che il solfonale può ben surrogare il cloralio quando le condizioni del circolo controindicano questo.

Dietro mio suggerimento alcuni pratici hanno sperimentato il nuovo ipnotico e se ne dichiararono soddisfatti.

Per la casistica ed esperienza terapeutica vanno qui citate anche le recentissime note pubblicate sul solfonale dai prof. A. Ott, dai Dr. Matthes e Max-Engelmann, i quali confermano in tutto i risultati da noi ottenuti.

Non è certo l'amore della novità o la moda, per cui il solfonale è da noi raccomandato e vantato in confronto d'altri succedanei del cloralio idrato, sibbene l'esperienza fattane, che ce lo fa preferire. Anzi crediamo che questa allargandosi, quando il prezzo del preparato lo permetterà, non potrà a meno di confermare i pregi del solfonale tanto per la potenza, modo, durata, intensità e sicurezza di sua azione, quanto e perchè esente da quelle spiacevoli conseguenze od effetti che del cloralio e d'altri ipnotici limitano ed ostacolano l'uso (1).

L'Oesterreicher insiste sull'innocuità del solfonale. A nostro modo di vedere l'esperienza fin qui fatta prova soltanto che non si hanno effetti immediati nè mediati spiacevoli.

Soltanto da una più ampia esperienza si potrà riconoscere se l'uso protratto del solfonale porti con se degli inconvenienti.

Le nostre esperienze però ci indurrebbero a ritenere che qualche turba nervosa si verifica in seguito dell'uso del solfonale, quando la dose adoperata fu relativamente alta, per quanto non siamo alieni dal ritenere che l'azione del rimedio sia più o meno potente a seconda dei varî organismi.

In un caso Matthes ebbe a notare azione cumulativa per due dosi di solfonale con disturbi transitorii, ma di qualche gravezza. L'Ott in un individuo con catarro cronico di ventricolo vide per la dose di tre grammi di solfonale seguirne vomito e svenimento. L'Engelmann in una donna ebbe ad osservare un esantema papuloso al petto e diffuso agli arti superiori per la dose di grammi due di solfonale.

Finora nessun altro accidente ci venne fatto di sapere prodotto dal nuovo farmaco.

(1) Stando al favorevole giudizio dato tra i recenti farmaci ipnotici il solfonale occuperà un buon posto: è da preferirsi alla paraldeide perchè inodoro ed insipido, mentre questa oltrecchè da accettarsi per la purezza e stabilità, riesce a molti sgradevole per l'odore che vale a ritardare in parecchi pazienti l'inizio del sonno e continua a disturbarli anche dopo destati dal sonno (Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre 2. aufl. 1888 p. 25): Froehner (Berlin. Klin. Wochenschrift N. 37. 1887) e Krafft-Ebing (Zeitschrift f. Ther. N. 7. 1887) hanno messo in evidenza altri guaj dell'abuso della paraldeide.

In quanto all'amilene e l'uretano, sebbene non abbiano il più grave degli inconvenienti lamentati per la paraldeide, posseggono però troppo debole ed incerta azione e sono quind destinati ad occupare un posto secondario in confronto dei precedenti. Così per l'ipnone se in qualche caso sono sufficienti le dosi di 20–40 cgrm. l'effetto però è malsicuro e presto gli ammalati si abituano (Seifert, Munchener med. Wochenschrift N. 19. 1887) all'uso di questo preparato, sicchè anche dosi relativamente altissime divengono poi inefficaci.

Indicazione: Quelle del cloralioidrato e suoi surrogati come rimedio ipnotico (1).

Dosatura: Per bambini da 30 cgrm. a mezzo grammo: per donna da 1-2 gram.; per uomo adulto da un grammo a quattro al più.

M. d. S.: In pastiglie, confetti contenenti cadauno centigr. 10-50, 1 grammo di principio attivo.
In cartine con ostie.
In emulsione, nel latte, in acqua edulcorata.

Bibliografia. — Baumann, *Ueber Verbindungen der Aldehyde, Ketone und Ketonsäuren mit Mercaptanen.* Ber. der Deut. Chem. Ges. XVIII 883. — Id., *Ueber der Verbindungen der Aldehyde und Ketone mit Mercaptanen.* Ebenda XIX, 2814. — Id., *Ueber Disulfoue.* Ebenda XIX, 2807. — Id., *Diäthylsulfondimethylmethan. Enstheh. aus Dithioäthyldimethylmethan. Diäthylsulfonmethan. Enstehung aus Orthothio-ameisensaureesser. Diaetylsulfonpropylmethylmethan. Enstheh. aus Dithioäthylmethylpropylmethan.* Ber. d. deut. chem. Ges. Jharb, XIX. 1883. P. 1, 1105, 2808; P. 6, 2811, 2809. — R. Escales [und E. Baumann, *Ueber einige Disulfone.* Ebenda XIX. 2814. — E. Fromm. *Zur Kenntniss der Disulfone.* Ebenda

(1) Come il dietilsulfondimetilmetano o sulfonale venne preso in prova prima l'etiliden dietisulfone.

$$\begin{matrix}H\\CH^3\end{matrix} > C < \begin{matrix}SO = C^2\,H^5\\SO^2\;\;C^2\,H^5\end{matrix}$$

che dimostrò pur esso un'azione ipnotica, ma con tali effetti secondarii sul sistema nervoso e sul cuore, da renderlo inapplicabile in terapeutica.

Inattivi affatto risultarono i seguenti composti, cioè

il benzilidendisulfone $C^6\;H^5\;(SO^2\;C^2\;H^5)^2$

il propilidendisulfone $C^2H^5 - (SO^2\;C^2\;H^5)^2$

l'acetondimetilsulfone $\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix} > C < \begin{matrix}SO^2\;CH^3\\SO^2\;CH^3\end{matrix}$

il metilendietilsulfone $\begin{matrix}H\\H\end{matrix} > C < \begin{matrix}SO^2\;C^2\;H^5\\SO^2\;C^2\;H^5\end{matrix}$

il metilendimetilsulfone $\begin{matrix}H\\H\end{matrix} > C < \begin{matrix}SO^2\;CH^3\\SO^2\;CH^3\end{matrix}$

Invece gravi fenomeni d'intossicazione e convulsioni tetaniformi produsse l'isobutilidendisulfone.

$$\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix} > CH - CH\;(SO^2\;C^2H^5)^2$$

Insieme con l'azione ipnotica analoga ed anche di più lunga durata del sulfonale manifestarono gravi disordini motorii gli animali su cui si sperimentarono il dietilketondietilsulfone

$$\left(\begin{matrix}C^2H^5\\C^2H^5\end{matrix} > C < \begin{matrix}SO^2\,C^2\,H^5\\SO^2\,C^2\,H^5\end{matrix}\right)$$

e l'etilmetilketonedietilsulfone $\left(\begin{matrix}C^2H^5\\C^2H^5\end{matrix} > C < \begin{matrix}SO^2\,C^2\,H^5\\SO^2\,C^2\,H^5\end{matrix}\right)$

Il semplice etilsulfone in dosi di più grammi si dimostrò completamente inattivo.

XXI, 185. — Kast, *Sulfonal, ein neues Schlafmittel.* Berl. Klin. Wochenschrift, 1388. N. 16. — Rabbas, *Berliner Klin. Wochenschrit.* Riforma med. N. 113. 1888. — P. Funajoli e C. Raimondi, *Il Solfonale. Nuove esperienze fisioterapeutiche.* Archivio ital. per le malattie nervose, fasc. V. 1888. — Langguard e Rabow, *Therap. Monatsheftc.* 1888. Riforma medica N. 153. — Rosin, *Berl. Klin. Wochenschrift.* N. 24. 1888. — Oesterreicher, *Ebendas.* N. 25. 1888. — Ott, *Zur Kenntniss der neuen Arzneimittel Phenacetin u. Sulfonal,* Prager medic. Wochenschrift, n.° 40, 1888. — Matthes, *Beitrag zur hypnotischen Wirkung des Sulfonals.* Central Blatt für klin. Medicin, n.° 40, 1888. — Max Engelmann, *Sulfonalexanthem.* Münchener med. Wochenschrift, n.° 42, 1888. — W. Smith, A. Cramer, *Ueber das physiol. Verhalten des Sulfonals in Organimus,* Therap. Monatshefte, August 1888, und Ebendas. November, 1888.

XII

NITRITO D'AMILE

del dott. URBANO ROSSI, 2.° assistente alla Clinica Terapeutica
del prof. BUFALINI in SIENA.

Il *nitrito d'amile* (*etere amilico nitroso — amilo nitroso etereo — nitrito d'eter amilico — etere amilico acido nitroso* ecc.) scoperto nel 1844, da Balard, si ottiene dall'alcool amilico facendovi passare una corrente di gas acido nitroso.

Questo liquido, la cui formola è $C_5 H_{11} - O - NO$, da prima è incolore, ma in seguito prende un colore verde giallastro; è facilmente alterabile all'aria, di odore e sapore piacevole, simile a quello di mela o di ananasso. È molto volatile, per cui va conservato in vasi ben chiusi, bolle da 91° a 96°, ha una densità di 0,877, di reazione neutra ed anche acida, è egualmente solubile nell'alcool e nell'etere, ma insolubile nell'acqua.

Bisogna, nell'usarlo, essere accorti che sia puro, e perciò di reazione neutra o al più leggerissimamente acida, perchè può contenere dell'acido cianidrico ed aversi così degli spiacevoli effetti.

Azione fisiologica. — Molti hanno studiato l'azione fisiologica di questo medicamento, che in seguito ha acquistato molta fama ed un considerevole numero d'indicazioni terapeutiche. Personne, per il primo, lo studiò chimicamente, e quindi Guthrie (1859), Lander-Brunton, Wood, Pick, Filehne, Mayer, Friedrich, Richardson e molti altri ne ricercarono le proprietà fisiologiche.

Tutti quanti gli sperimentatori hanno sostenuto che il *nitrito d'amile* manifestava i suoi effetti sopratutto sul sistema vascolare, e che esercitava anche azioni inebrianti ed anestetiche, che si mostrano nella loro massima intensità per inalazione, mentre sono molto meno notevoli quando *l'amilnitrito* venga somministrato per via sottocutanea o per altra.

Inalando 2 o 3 gocce di *nitrito d'amile*, si produce nelle fosse nasali e nella gola un senso di freschezza analogo a quello che producono l'etere ed il cloroformio, ma non penetrante così profondamente nelle vie respiratorie. Dopo pochi secondi si mostra già un intenso rossore del volto, delle orecchie e del collo, e sul petto appariscono diverse macchie rosse, che a poco a poco vanno insieme riunendosi, potendo estendersi anche fino al pube, sempre però diminuendo gradatamente nell'intensità del colore; come conseguenza poi di questa dilatazione vascolare si ha la diminuzione della tensione arteriosa.

Filehne, osservando che i vasi polmonarî non erano per nulla dilatati, ritenne che l'azione vasodilatatrice dell'*amilnitrito* avesse un'origine centrale, confortando il suo asserto colla considerazione che questo rossore si estendeva a quei territorî che vengono anche invasi dal rossore risultante dal sentimento della vergogna. Però Brunton e Pick, avendo sperimentato che il taglio del midollo cervicale non impedisce l'azione vasodilatatrice dell'*amilnitrito*, ritennero invece che questa dovesse aver luogo direttamente sulle fibre vasali e sui nervi vasodilatatori unitamente ai loro ganglî. Mayer e Friedrich conclusero pure, che questa azione sia direttamente esercitata dal sangue carico di *nitrito d'amile* sugli elementi contrattili delle pareti vasali, e che perciò sia essenzialmente periferica. Loebisch e Rokitansky ammisero come certo che, oltre l'azione suindicata, nei fenomeni cerebrali concorra pure un'iperemia del cervello, e, considerando come il *nitrito d'amile* allontana i fenomeni dell'avvelenamento acuto per cloroformio, non sembra loro improbabile che quest' azione sia dovuta ad un cambiamento chimico del sangue.

La frequenza dei battiti del cuore aumenta considerevolmente per l'inalazione di questo medicamento, e ciò molto probabilmente per l'indebolimento, ed, in ultimo, per la paralisi del centro moderatore bulbare (pneumogastrico).

Secondo la dose che è inalata, la respirazione è più facile ed ampia (Pick), o si ha un notevole acceleramento dei movimenti respiratorî, come osservarono Mayer e Friedrich. Ma, sul principio, se la dose fu forte e l'inalazione avvenne rapidamente per le narici, si può avere per azione reflessa il rallentamento dei moti respiratorî ed anche l'apnea.

L'influenza del *nitrito d'amile* sulla temperatura è stata molto discussa: Amez-Droz e Bourneville l'hanno veduta abbassare, mentre Goodhart e Ladendorf hanno sempre constatato una rapida elevazione del calore animale; è da ritenersi però con Vood, Pick ed altri che si elevi la temperatura della pelle e specialmente di quella del volto e della porzione superiore del corpo, mentre si abbassa la temperatura generale interna.

Le facoltà psichiche dell'individuo si mostrano di un eccitamento esagerato con grande vivacità e loquacità; ora si ha tendenza al riso, ora convulsioni (Schramm). Si ha pesantezza alla testa senza perdita di conoscenza, e la sensazione che si prova è paragonabile ad una leggera ebbrezza molto passeggera.

Questi fenomeni variano molto in intensità secondo le varie disposizioni dei varî individui, però quasi sempre scompaiono subito dopo la cessazione dell'inalazione, e solo, ma raramente, rimangono sensibili per molte ore i capogiri e gl' inceppamenti.

È notevole poi il fatto che talora, in seguito alle inalazioni di *nitrito d'amile*, aumenta più o meno il grado dell'acidità dell'orina e la

quantità giornaliera di acido urico, il quale sovente si depone libero sotto forma di cristalli caratteristici.

In quanto poi alle alterazioni del sangue, che avvengono per l'inalazione di questo corpo, Jolyet e Regnard (1876) videro che si manifestava un notevole cambiamento nella colorazione e nell'aspetto spettroscopico del sangue stesso: cioè, si vedevano attenuate grandemente le due strie dell'ossiemoglobina, ed appariva una stria nel rosso; cambiamento che fece loro supporre essersi formata dell'ematina a spese dell'ossiemoglobina. Questi fatti però scomparivano del tutto dopo 24 ore.

Ma, rimasto il fatto molto dubbio, il Dottor Piero Giacosa intraprese delle esperienze in proposito e trovò: 1.° che per l'azione del *nitrito d'amile* non si ha dissoluzione dei corpuscoli sanguigni, perchè il siero rimane privo da ogni sostanza colorante del sangue, e l'orina da pigmenti biliari e da albumina;

2.° che il sangue e la soluzione acquosa dei corpuscoli sanguigni assumono una tinta oscurissima, e che allo spettroscopio, oltre le normali striscie dell'ossiemoglobina, si ha un'altra stria nera stretta ben marcata nel rosso;

3.° che, trattando detta soluzione con solfuro ammoniaco, sparisce la stria nel rosso, mentre le due bande dell'emoglobina si disegnano più chiaramente, e lo spazio compreso fra di loro rimane completamente chiaro, per cui non si forma la menoma traccia di emocromogeno;

4.° che questi stessi effetti si provocano dall'acido nitroso per sè solo (HNO_2). Perciò l'autore giunge alle conclusioni seguenti:

1.° che gli effetti suddescritti sono da attribuirsi all'acido nitroso, e non al radicale amilico, come Jolyet e Regnard avevano annunziato nella loro memoria;

2.° che la sostanza generata nel sangue non è ematina, ma metemoglobina, che rimane chiusa nei corpuscoli, dove in poco tempo nel sangue vivente si ritrasforma in ossiemoglobina, passando per lo stadio intermedio di emoglobina, passaggio che non avviene nel sangue estratto dall'organismo, come affermavano avere veduto Jolyet e Regnard;

3.° che la metemoglobina si forma per l'azione dell'acido nitroso che sottrae ossigeno dall'ossiemoglobina dei corpuscoli.

Inoltre l'Autore conforta le sue conclusioni, cioè, che si generi meteglobina piuttostochè ematina, col fatto che, dopo poco tempo, nel sangue ritorna l'ossiemoglobina; resultato che non ha mai potuto constatare mediante l'accoppiamento dell'ematina colla globulina. Come avvenga poi questo ripristinamento non è ancora noto, ma sembra avvenire nel fegato.

Terapia. — Determinata così l'azione fisiologica del *nitrito d'amile*, si comprende facilmente che questo medicamento deve essere stato usato in primo luogo contro quelle malattie che si ritengono dipendere da spasmo dei capillari sanguigni e delle piccole arterie, e, più specialmente,

in quelle delle meningi (emicrania spastica), e nei casi nei quali, diminuendo lo spasmo dei vasi del miocardio e dilatando i vasi periferici, si favorisce e si aumenta l'energia ed il lavoro del cuore.

Per conseguenza l'applicazione terapica più importante che se ne è fatta è stata nell'*Angina pectoris*. Difatti è stato riscontrato che in seguito alle inalazioni di *amilnitrito* possono scomparire in pochi secondi lo stato di angoscia mortale e i dolori violenti che accompagnano gli accessi. Landois, Nothnagel, Huchard, Brunton, Smith, Amez-Droz, e molti altri hanno riportato felicissimi risultati ottenuti dall'uso di questo medicamento, senonchè alcuni credono che si debba essere molto prudenti nell'usarlo quando questi accessi sono in dipendenza di lesioni delle valvule e degli ostii del cuore, perchè il repentino abbassamento della pressione sanguigna potrebbe produrre tristi accidenti, contrariamente alle osservazioni di Amez-Droz, Wood, Ungar, Binz ed altri. La controindicazione più marcata si ha nei vecchi ed in coloro nei quali per incipiente degenerazione grassa dei capillari del cervello, si può temere una apoplessia.

Quell'azione favorevole, che si ha nell'emicrania *simpatico-tonica*, sebbene non guarisca radicalmente la malattia, può essere efficace nel mitigare od anche nell'interrompere gli accessi.

Robert Pick, Rokitansky, Talford Jones, Bourneville ed altri trovarono l'*amilnitrito* molto utile nell'*istero-epilessia* e nell'*epilessia*, specialmente quando esiste l'aura epilettica, perchè il medicamento avrebbe il potere di prevenire l'accesso quando venisse appunto inalato in codesto momento; per altro Robert Pick fa osservare che debbonsi attendere buoni risultati solo in quei casi nei quali il malato si mostra con viso pallido, ed in cui i fenomeni dipendono da spasmo dei vasi cerebrali; mentre all'opposto si trova un'assoluta controindicazione, quando la faccia presentasi fin dal principio di aspetto cianotico o rosso acceso e con tutti i segni della congestione cerebrale. La sola esperienza poi ci potrà dire quale indicazione abbia l'*amilnitrito* se al principio dell'accesso il colorito del viso non presenta nessun cambiamento.

Quindi altra speciale indicazione si ha nei casi d'*ischemia del cervello*, come in quella causata dal cloroformio. È stato pure con successo usato nelle *coliche saturnine* (Biegel, Franck), nell'*eclampsia post-partum*, nel *trisma*, nel *tetano*, e, specialmente, nella *rigidezza muscolare* durante il parossismo tetanico nell'*avvelenamento per stricnina*, tantochè St. Clair-Gray, che fece molte esperienze in proposito, pensava che il *nitrito d'amile* fosse un antidoto della stricnina: Richardson pure riteneva ciò, e credette di aver trovato in queste due sostanze una scambievole indicazione antivenefica, quantunque l'*amilnitrito* non possa dirsi assolutamente un veleno paralizzante, nè che la stricnina abbia molto da fare col sistema vasomotorio.

Per la sua proprietà di aumentare l'acido urico nelle orine, è stato applicato con risultato eccellente da Macdonald in un caso di *gotta* ribelle a tutti i rimedî, e da Mya in un caso di *decomposizione dell'orina nell'interno della vescica* ed in un *catarro vescicale cronico.*

Rosenthal nelle *cistoplegie* da causa spinale, e Dittel in casi di *carcinoma* e *difterite della vescica* ottennero eccellenti resultati colle lavature vescicali fatte con 3 gocce di *nitrito d'amile* in mezzo litro d'acqua.

È stato riscontrato medicamento molto giovevole nell'*uremia albuminurica puerperale*, quando però le puerpere non presentino il così detto abito apoplettico, nè abbiano cuore ipertrofico o segni manifesti di arterite (Passerini); come pure nella *malattia del Basedow* (Blacke); nell'*avvelenamento per acido carbonico*, negli *svenimenti*, nella *soffocazione* nel *ravvivare un ubriaco*, ecc. (Maximovistch).

Filehne e Rokitanscky ne sperimentarono la favorevole azione nel *respiro di Cheyne-Stokes*, e Crockley-Clapham, dopo lunghe esperienze, lo preconizzò contro il *mal di mare.*

È stato quindi indicato contro la *melancolia con stupore* (Hoestmann e Scramm); nei casi di *ambliopia* in cui non è sopportata la stricnina (Hldt); contro i sintomi subiettivi derivanti dalle *malattie croniche della camera media dell'orecchio* e dalle *affezioni del laberinto* (Michaet, Urbantschitsch ed altri); per arrestare la respirazione stridula in bambini sofferenti per spasmo della glottide (William); è stato quindi consigliato come sedativo uterino in ostetricia (Kendle Barney) contro le *vertigini*, lo *sbalordimento*, la *cianosi* delle labbra, nari e guance, nelle ascensioni delle alte montagne, come anestetico nelle gastralgie, nelle enterelgie e nelle nevralgie, in quelle dentarie specialmente ecc. ecc.: ha avuto insomma molte indicazioni che troppo lungo sarebbe il ricordare.

Modo d'usarlo. — Si può usare per *inalazioni, internamente* e per *injezione sottocutanea.* Però si può dire che attesa la sua grande volatilità non si usa che per inalazioni alla dose di 2 a 5 gocce per gli adulti e di 1 a 3 per i bambini. Quantunque, quando sia libero da ogni miscela dannosa, non possa considerarsi come pericoloso, vien consigliato di cominciare dall'inalazione di una sola goccia per venire quindi gradatamente a somministrare dosi più alte, qualora non si siano riscontrate controindicazioni speciali all'uso di questo medicamento.

Esso deve conservarsi in tubi ermeticamente chiusi, alterandosi con la massima facilità al contatto dell'aria: quando poi sia il caso di adoprarlo, torna molto comodo il farne cadere alcune gocce sopra un pezzo di panno che si accosta alle narici e dal quale il malato riceve le esalazioni.

L'*uso interno* o per *injezione sottocutanea* sebbene già tentato non è da consigliarsi.

Bibliografia. — Amez Droz, *Studio sul nitrito d'amile*, Archives de Physiologie N.° 5, 1873. — Bourneville, *Azione fisiologica del nitrito d'amile e suo impiego nel*

trattamento dell'epilessia, Societé de Biologie, 12 juin 1875. — Brunton (L.), *Impiego del nitrito d'amile nell'angina pectoris*, the Lancet, 27 juillet 1877. — Crockley-Clapham, *Il nitrito d'amile contro il mal di mare*, the Lancet, 1875 pag. 276. — Filehne (V.), *Influenza del nitrito d'amile sulla tonicità vascolare e battiti cardiaci*, Pflüger's Arch., t. IX, p. 470 e Berlin klin. Wochens. 1875, N.º 44. — Huchard, *Impiego del nitrito d'amile contro l'ischemia da cloroformio*, Union méd., oct. 1874. — Jolyet e Regnard, *Modificazioni apportate nei prodotti della respirazione e nel sangue dalle inalazioni di nitrito d'amile*, Société de Biologie, 17 juin, 1876. — Maximowitsch, *Uso terapeutico del nitrito d'amile*, Petersb. med. Wochensch. N.º 11. — Pick (R.), *Del nitrito d'amile e suo impiego terapeutico*, Centralblatt, 1873, N.º 55, *Degli effetti fisiologici e terapeutici del nitrito d'amile*, Berlin, 1877. — Schramm, *Effetti del nitrito d'amile nella melancolia*, Arch. f. Psychiatri eu Nervenkrankh, vol. V, pag. 307. — Passerini (A.), *Il nitrito d'amile nell'uremia convulsiva albuminurica puerperale*, Gazzetta degli Ospitali, a. VII, N.º 33, 1886. — Giacosa (P.), *Sull'azione del nitrito d'amile sulla sostanza colorante del sangue*, Archivio per le Scienze mediche, vol. II, N.º 12. — Dechambre, *Dizionario enciclopedico per le Scienze mediche*, 2.ª serie, 13.º tomo, Paris, 1879.

XIII.

NITROGLICERINA

del Dott. Urbano Rossi 2.° assistente alla Clinica Terapeutica
del Prof. Bufalini in Siena.

La *nitroglicerina*, scoperta nel 1847 dall'illustre Sobrero, fu tosto, per le sue proprietà esplosive, applicata all' industria da Nobel (1864). Fu cosi chiamata, perchè venne considerata come una *glicerina*, in cui tre atomi d' idrogeno sono rimpiazzati da tre atomi d' *acido ipoazotico* avendo la formola $\left.\begin{matrix}(C^3\ H^5)\\(Az\ O_2)^3\end{matrix}\right\}O^3$. Gli omeopatici l'usarono sotto il nome di *glonoina*, ma comunemente si chiama anche *trinitrina.*

È una materia che esplode con la massima facilità, per cui l' uso diretto è stato abbandonato per le frequenti catastrofi alle quali ha dato occasione, ed oggi si usa associata, in proporzioni diverse, ad alcune sostanze inerti, come la silice estremamente divisa, venendo così a costituire la *dinamite*, ecc.

La *nitroglicerina*, secondo il processo di M. Champion, si può ottenere in piccola quantità prendendo 100 grammi di una miscela, formata da una parte di acido nitrico fumante e due parti di acido solforico a 66^0, in cui si fanno poi cadere lentamente, lungo la parete interna del vaso, grammi 16,6 di glicerina a 31^0: agitando allora con una bacchetta di vetro per qualche secondo la miscela, e poi versandola in un vaso contenente uno o due litri d'acqua, la nitroglicerina vi si depone sotto la forma di olio pesante e d'aspetto lattescente. Così preparata, dev'essere quindi sbarazzata dai molti acidi liberi che potrebbe contenere, tenendola per lungo tempo a contatto con una soluzione di bicarbonato di sodio. Dopo questo trattamento viene disseccata nel vuoto pneumatico, in presenza dell' acido solforico concentrato. Allora essa à inodora e di reazione neutra, il suo sapore da prima è dolciastro, quindi leggermente bruciante: la sua densità è di 1,60; è solubile in tutte le proporzioni nell'etere e nell' alcool metilico; nell'alcool ordinario a 36^0 la sua solubilità è debole, ma aumenta colla temperatura. E insolubile nell' acqua e nella benzina, rimane in sospensione nel cloroformio e nella glicerina pura, ma in questa si depone poi lentamente nel fondo della provetta, mentre la soluzione alcoolica resta invece perfettamente solubile nella glicerina. Detuona a 257^0, secondo le esperienze di M. Champion, la detonazione poi si determina anche più facilmente mediante una brusca scossa.

L'acqua la separa dalle sue soluzioni alcooliche, e gli acidi che servono alla sua formazione, cioè, l'acido nitrico fumante e l'acido solforico a 66^0, per un contatto prolungato, la decompongono. Alla temperatura

di 100^0 a 120^0 diventa acida, e si decompone. Come fu dimostrato da Merrick e Nyström, la *nitroglicerina* o *trinitrina* volatizza senza decomporsi, ma i suoi vapori non contengono acido nitrico, poichè, per essi, una carta imbevuta di ioduro di potassio e salda d'amido non subisce alcuna alterazione. Il freddo prolungato la fa cristallizzare, ed allora assume l'aspetto di un acido grasso.

La preparazione ed il maneggio di questa sostanza non è senza pericolo e provoca spesso violenti dolori di testa che si esacerbano ad ogni minimo movimento, senonchè questi fenomeni gradatamente diminuiscono coll'abitudine, e poi finiscono col rendersi del tutto nulli.

Azione fisiologica. — Circa gli effetti fisiologici determinati dalla *nitroglicerina*, Bruel e Vulpian hanno sostenuto opinioni del tutto opposte; perchè, mentre Bruel la ritiene come uno dei veleni più potenti, Vulpian crede invece che sia quasi senza alcuna azione interessante. A questo proposito Dujardin-Beaumetz, avendo fatte alcune esperienze, che poi furono ripetute anche col dott. Marieux, trovò che la *trinitrina* ha un'azione assai energica nell'uomo, mentre porta degli effetti fisiologici appena apprezzabili nel cane e nei conigli, quantunque in questi ultimi animali la dose somministrata fosse assai più alta.

Murrel poi, esperimentando sopra sè stesso codesto farmaco ed adoperando una soluzione all'uno per cento, così descrive quello che si prova: Quasi subito soppraggiungono alla testa violente pulsazioni, che in breve tempo si fanno tanto intense, da sembrare che ogni battito cardiaco scuota tutta la persona, e da risentire tale confusione da diventare come ebbri. Il polso si fa pieno, e supera le cento pulsazioni; la penna od altro oggetto tenuto in mano viene scosso a ciascuna contrazione cardiaca, e in tutta la persona si prova un senso di pienezza simile a quello che uno risente dopo una veloce corsa. Dopo quattro o cinque minuti questo stato si calma alquanto, ma col muoversi crescono di nuovo le pulsazioni, che divengono specialmente insopportabili alla testa nell'abbassarsi a terra. Col riposo poi questi fenomeni presto si calmano, ma continua in tutta la giornata un'intensa cefalalgia. I medesimi risultati Murrel li ebbe tutte le volte che ripetè l'esperimento, adoprando una dose da cinque a cinquanta centigrammi.

Field di Brighton pure aveva, prima di Murrel, riscontrato che due gocce di nitroglicerina, in cento parti di acqua, davano sensazione di pienezza, nausea, confusione cerebrale, costrizione alla parte inferiore del petto, diaforesi, sbadigliamento, ed, infine, cefalalgia accompagnata da affaticamento mentale; però questi fatti furono confutati da Harley e da Fuller, che non ottennero nessun resultato.

Cagnoli ha sperimentato che una goccia di *trinitrina*, data per bocca ad una rana, riesce sempre letale, e che i fenomeni più notevoli sono: aumento della frequenza del respiro, paralisi passeggera, convulsioni toniche, e che l'animale ordinariamente muore sotto un accesso tetanico.

Come per il nitrito d'amile, anche qui si domanda se gli effetti fisiologici ottenuti sian dovuti all'acido nitroso che si sviluppa nell'organismo piuttostochè al radicale gliceride contenuto nella nitroglicerina. A questo proposito, il Dr. M. Cagnoli fece dell' esperienze nel Laboratorio dell' Albertoni per accertare nuovamente i risultati fino allora noti sull'azione della *nitroglicerina*, e per vedere se avevano nessun rapporto con quelli che poteva ottenere mediante l'uso della *triacetina*, e così stabilire il valore da darsi al gruppo NO_2 contenuto nella *trinitrina*. Dalle sue esperienze fatte con quest'ultima risulta:

1.° che la *frequenza del polso* è sempre aumentata pur non essendo paralizzato l' apparecchio d' arresto intracardiaco;

2.° che per le dosi medicinali poco si modifica la *pressione sanguigna*, che però sempre più si abbassa col crescere della dose; e ciò contrariamente a Bruel, il quale asseriva che la *nitroglicerina* abbassa molto la pressione e diminuisce l'escursione sistolica;

3.° che si producono importanti e fondamentali *alterazioni nel sangue*, formandosi, come avviene per i nitriti, metaemoglobulina, venendo così a diminuire grandemente lo scambio dell'ossigeno;

4.° che la *contrattilità muscolare* è assai diminuita, quasi spenta, negli animali che muoiono per *nitroglicerina;*

5.° che si ha *aumento della diuresi*, ecc.

In quanto poi alla teoria sull'azione di questo medicamento, il Cagnoli dichiara essere ormai indubitato che la *nitroglicerina*, dopo che è stata assorbita, agisce per i suoi prodotti di decomposizione nello stesso modo che avviene per gli altri nitriti e più specialmente per quello *d'amile* (Giacosa). Infatti, negli avvelenamenti per *trinitrina*, il sangue prende un colorito molto scuro per la formazione di metaemoglobina; e questo avviene per l'anidride carbonica (CO_2) che, scomponendo rapidamente la *nitroglicerina*, mette in libertà l'acido nitroso (NO_2H) che, trovandosi allo stato nascente, reagisce sull' emoglobina trasformandola in metaemoglobina.

I fenomeni poi ottenuti sarebbero da attribuirsi in parte alla presenza nel sangue dell'acido nitroso allo stato nascente, ed in parte alla metaemoglobina.

Venendo quindi a fare delle osservazioni colla *triacetina*, l'autore constatò che l'acido acetico, combinandosi alla glicerina, non concilia alla medesima delle azioni biologiche degne di nota, e che non vi ha perciò nessuna rassomiglianza tra gli effetti della *triacetina* e quelli della *trinitrina*, essendo questi dovuti all'acido nitroso che si sviluppa nell'organismo.

Conclude quindi il Cagnoli, e con lui quasi tutti gli altri sperimentatori, col riconoscere che la *nitroglicerina* agisce identicamente a tutti gli altri nitriti, e più specialmente al *nitrito d'amile*, ma però in modo meno rapido e più duraturo.

Terapia. — Hering di Filadelfia, per il primo nel 1848, usò la *nitroglicerina* a dosi omeopatiche contro le *congestioni* e l'*apoplessia cerebrale;* per lo stesso uso fu quindi prescritta da Dudgeon ed altri.

Rossbach, Kinnicut e Bourginskgr la trovarono utile nella *nefrite interstiziale* e *parenchimatosa*, avendo essa fatto cessare, o considerevolmente diminuire la dispnea, i disordini visivi, la cefalalgia, la quantità dell'albumina, ecc. e, nonostante la diminuzione di pressione sanguigna, avendo fatto aumentare la quantità delle orine.

Per essa Carlo Weil ha ottenuto un successo completo nel periodo dei *brividi della febbre intermittente;* come pure la raccomandarono Mahomed nell'*asma uremico*, e Karezinscki nell'*asma bronchiale* consecutivo ad enfisema.

Ma l'indicazione più generalmente apprezzata si ritrova come per l'*amilnitrito*, nell'*angina pectoris* (Huchard e molti altri). Quivi esercita i suoi più benefici effetti, tanto da venir preferita al *nitrito d'amile* per la sua azione più duratura. Ed è da raccomandarsi non solo nell'angina di petto, ma anche in tutte le *affezioni dell'aorta* (insufficienza o restringimento) che dànno luogo all'*ischemia cerebrale:* infatti, per il suo uso sono state combattute felicemente le *vertigini,* le *lipotimie*, le *sincopi* e tutti gli altri disordini dipendenti dall'anemia cerebrale, consecutiva ai vizî di cuore suaccennati.

Posologia e farmacopea. — Dal punto di vista farmaceutico la *nitroglicerina* deve usarsi in soluzione alcoolica nella proporzione di una parte su cento di alcool a 90°, mettendo in cento grammi di veicolo acquoso da tre a dieci centigrammi di detta soluzione, che può aumentarsi fino alla dose di sessanta centigrammi.

Volendola poi somministrare per via ipodermica, si può prescrivere la soluzione seguente:

Soluzione alcoolica di *nitroglicerina* al centesimo gocce 30; Acqua distillata di lauro ceraso grammi 10, venendo così ad injettare tre gocce di soluzione alcoolica di *nitroglicerina* per ogni cannula.

Rossbach consiglia di sciogliere un decigrammo di *nitroglicerina* nell'etere, ed incorporarlo in duecento grammi di una miscela formata da due terzi di polvere di cacao e da un terzo di gomma arabica, per quindi formare delle pillole contenenti da 0,0005 a 0,001 di *nitroglicerina,* che il malato deve prendere d'ora in ora, nel numero di dieci a quindici per giorno.

Bibliografia. — Sobrero, *Compt. rend. de l'Acad.*, t. XXIV pag. 247; *Repert. di Clinica appl.*, 1860, pag. 400. — Murrel, *Tribune médical*, 1881. — Cagnoli, *Ann. di chim. medico-farmac, e di farmacologia diretti da Albertoni e Guareschi*, 1885. — Dechambre, *Dizionario enciclopedico delle scienze mediche*, 2.ª serie, tredicesimo tomo, 1879.

XIV.

GELSEMIUM SEMPERVIRENS

del prof. C. Raimomdi nella R. Università di Siena.

Al gruppo degli antinevralgici-analgesici appartiene il *Gelsemium sempervirens*, droga da gran tempo accolta nella Farmacopea degli Stati Uniti d'America, sperimentata anche in Europa da parecchi farmacologi e clinici, ma non peranco accettata dalla pluralità dei medici.

Convinto per esperienza personale della potenza delle virtù eroiche e dello speciale modo d'agire del nuovo farmaco, non esito a credere che otterrà in avvenire la fiducia dei pratici e verrà ammesso per i preparati officinali nel nostro arsenale farmaceutico, insieme all' aconito e ad altre droghe nostrali ed esotiche d'analoga virtù ed indicazioni.

Botanica. — Il *Gelsemium sempervirens Iussieu*, altrimenti denominata *Anonymus sempervirens Walt*, *Bignonia sempervirens Linneo*, *Lisianthus* o *Gelsemium nitidum Mich.* è una pianta rampicante indigena del Tennessee, Florida, Georgia e Carolina ed ivi volgarmente nota sotto il nome di *yellow jasmine*, *jasmin luisant* dei botanici francesi, per qualche somiglianza dei suoi fiori con quelli di talune varietà del *Jasminum* di *Linneo*, specie botanica ben diversa del resto dal *Gelsemium*, appartenendo quella alla famiglia Oleacee, Ord. Contorte e questo alla famiglia Loganiacee (de Candolle) o Apocinee di De Caisne. Il *Gelsemium sempervirens* nelle regioni suindicate dell' America del Nord si trova nelle parti boscose e lungo le rive dei fiumi e per la copia sua al tempo dell'inflorescenza, se ne diffonde il grato narcotico odore a grandi distanze. L'arbusto a caule rampicante liscio, rossiccio, ha foglie di color verde scuro, peziolate, ovali ed opposte, intiere e semplici, porta fiori disposti a cima con corolla infundibuliforme di color giallo, ermafroditi: il frutto è una capsula.

Le parti officinali della pianta sono le radici vere ed i rizomi: però in commercio ai fascetti di questi sono commisti pezzi di caule, che contengono pur essi, come le altre parti assili della pianta, sebbene in minor proporzione, il principio attivo. Si distinguono facilmente i pezzi disseccati di caule aereo per la sottile epidermide scorza fibrosa e per la distruzione della midolla, che a fresco è di color rosso-porpora.

I frammenti del rizoma hanno un diametro di 1-3 cm., sono diritti di color giallastro bruno, con striature longitudinali di tinta più oscura: il legno ha frattura fibrosa: la midolla piccola, ben distinta e di color più scuro che il legno.

I pezzetti di radice vera, non aventi più di 1-2 cm. di diametro, si distinguono senza fatica dai precedenti per la mancanza di midolla e perchè sono contorti con superficie ruvida, da cui si staccano molte radichette filiformi di color grigiollastro. Nelle sezioni trasversali delle radici, ad occhio nudo, ben si rileva la parte corticale sottile giallo-bruna, la parte legnosa giallo-chiara, traversata da raggi midollari bianchi.

P. Chimica. — Dopo che il Proctor juniore pubblicò le prime notizie sull'eroica azione del *Gelsemium Sempervirens* (the American Journal of Pharm. 1852), Kollock nel 1855 ne ricercò ed isolò il principio attivo, l'alcaloide Gelsemina (o Gelseminina) ottenuta come polvere amorfa, gialliccia. Eberle (1869) trovò abbondante il principio attivo nella scorza della radice, mancante nella parte legnosa: ciò fu pure confermato più tardi da Gerrard (1881).

Da ulteriori ricerche risultò che le radici di *Gelsemium* ed i rizomi contengono per 100 p. 0,49 di alcaloide (Fredigke 1870): Wormley e Fredigke appunto nel 1870 trovarono anche insieme con l'alcaloide un acido detto gelsemico, nel rapporto di 0,65 p. 100 parti di scorza di radici: nella droga sarebbe quindi il principio attivo rappresentato da un *gelsemiato* di *ge lseminina:* invece il Robbins e Sonnenschein, studiando (1876) i caratteri del corpo fluorescente detto Acido Gelsemico e dalla formula $C^{30} H^{34} O^{19}$, vollero identificarlo all'esculina ($C^{15} H^{16} O^{9} + 1^1/_2 H^{2} O$) dell'*Aesculus hippocastanum.* Wormley ha sostenuto (Iahresb. f. Chem. 1882 pag. 1172) che l'acido gelsemico e l'esculina sieno due sostanze diverse, mentre secondo H. Schwarz la radice di *Gelsemium* contiene veramente esculina (1882), la quale si separa facilmente dalle soluzioni acide degli officinali estratti acquosi-alcoolici per agitazione con cloroformio, mentre invece la gelseminina è tolta soltanto dalle soluzioni alcaline degli strati primi.

Prima di Gerrard erasi ottenuto l'alcaloide del *Gelsemium* come polvere amorfa, incolora: Gerrard afferma d'averla avuta cristallizzata (1882) Per un mio studio compiuto nel laboratorio di Schmiedeberg a Strasburgo (a 1883) io ho potuto avere invece di tinture ed estratti liquidi del *Gelsemium*, i preparati dell'alcaloide della ditta C. Merck di Darmstadt. Sotto il nome di Gelsemina si trovano in commercio tanto degli estratti costituiti dall' alcaloide impuro ancora per resina, e dall'aspetto di polvere giallo-bruna, quanto anche si ha l'alcaloide amorfo ma puro e come polvere bianca o leggermente gialliccia e denominato Gelsemina o più propriamente Gelseminina.

Il solfato, il cloridrato di Gelseminina di Merck sono cristallizzati ed incolori. Anch'io ho preparato piccole quantità di cloridrato di gelseminina puro e cristallizzato, che mi servì per alcune delicate indagini a controllo degli effetti ottenuti con i preparati di Merck. La formula chimica dell'alcaloide sarebbe, secondo Wormley, $C^{22} H^{38} N^{2} O^{4}$ o $C^{11} H^{19}$,

NO^2 (Robbins). Il cloridrato si rappresentò con $C^{22} H^{38} N^2 O^4$, Hcl ed il cloroplatinato con ($C^{22} H^{38} N^2 O^4$, Hcl) 2 P + Cl^4, precipitato amorfo, giallo, solubile nell'acqua calda e nell'alcool. Gerrard ha modificato la formola della Gelseminina come segue $C^{12} H^{14} NO^2$ (British med. Journal 1883) (1).

La gelsemina è un alcaloide difficilmente cristallizzabile, friabile, di sapore amaro, inodoro, poco solubile nell' acqua, solubile nell'etere, nel cloroformio e nel solfuro di carbonio. Si rammollisce a 38°, fonde a 54°. Scaldata su lastra di platino brucia con fiamma aranciata e non lascia residuo.

Si ha una bella colorazione cremisi intensa che passa al verde trattando una soluzione anche all'$1/_{100,100}$ di gelsemina con $H^{22} SO^4$ conc. e MnO^2.

Non diremo di altre proprietà dell' alcaloide e dell'acido gelsemico, nè dei modi d'estrazione loro, nè di quanto interessa sotto il punto di vista chimico-forense per la gelsemina in confronto di altri alcaloidi. Lo studioso potrà trovare quanto in riguardo è stato acquisito per la scienza nei lavori dei precitati autori, ma specialmente di Schwarz (Inaug. Diss. Dorpat 1882), di Dragendorff (Pharm. Ztschr-für Russland T. 21. 1882) e per le affinità e differenze della gelseminina in confronto della stricnina in una mia Nota, nei Rendiconti del R. Istituto lombardo. S. II Vol. XVIII fasc. XVI ed in altra negli Annali di Chimica 1885, nonchè nello studio di tossicologia forense o sperimentale, pubblicato da me nel Giornale la Salute, Italia medica N.° I. Gennaio (1885).

Per la parte chimica si potrà consultare anche il sunto del Guareschi negli Annali di chimica (Vol. II, Serie IV 1885).

Azione biologica. Studio farmacologico del Gelsemium. — Lo studio dell'azione fisiolologica del *Gelsemium* e suo alcaloide attivo venne fatto in seguito a casi di veneficio sopravvenuti specialmente in America dopo alcune somministrazioni dei preparati officinali della predetta droga usata come febbrifugo ed antinevralgico da medici e cerretani.

In breve lasso di anni molti lavori vennero pubblicati sull'argomento, ma basterà ch' io ricordi i contributi più recentemente portati da Roberts, Ott, Sydney Ringer e Murrell, Putzeys e Romiee, Eulenburg e Moritz, Rouch, Heroguelle e da me, Bufalini e Tassi, riservandomi di ricordare più avanti altri, che non solo dell'azione fisiotossica del Gelsemium, ma della fisioterapeutica si occuparono per osservazioni sull'uomo malato.

Dobbiamo ricordare qui in succinto quanto può interessare il medico, che d'una droga che può essere veleno, vuol fare un farmaco, un medicamento, che se può riuscire pericoloso in mani inesperte, sarà potente e prezioso, quando si sappia usarlo nelle debite dosi.

(1) Questa formola non può essere accettata come esatta, perchè la somma degli atomi di idrogeno e di azoto dovrebbe dare un numero pari e non dispari. (*I. Guareschi, Annali di Chimica* 1885).

Per far breve dirò che il Gelsemium deve tutta la sua azione eroica all' alcaloide Gelseminina, inquantochè l' acido Gelsemico non è per sè attivo.

La Gelsemina o gelseminina è un veleno d'azione paralisimotoria sui centri nervosi e negli animali superiori ha spiccatamente manifesta anche una influenza sul centro respiratorio.

Negli animali a sangue freddo viene prima la paralisi di senso, poi quella di moto e viceversa negli animali a sangue caldo.

Le eccitabilità delle terminazioni dei nervi e dei muscoli sono abbassate nell'avvelenamento per alte basi ed in riguardo all'ordine di tempo, prima sono presi i nervi, poi i muscoli

Il prof. Bufalini ha confermato tali risultati delle osservazioni mie e di altri, rendendoli più evidenti con tracciati illustrativi per il decorso della eccitabilità muscolare in avvelenamenti acutissimi ed ha notato per la gelsemina prima manifesta un'azione paralizzante sull' eccitabilità indiretta dei muscoli, poichè rapidamente diminuisce la motricità dei nervi, ma in prossimità della morte anche la depressione della contrattilità propria del muscolo.

Per dosi tossiche di gelsemium o di gelseminina negli animali a sangue caldo hò notato disturbi della sfera motrice cerebro-spinale, con fenomeni d'eccitamento prima, poi di paralisi, se usansi dosi tossiche si ma relativamente basse, mentre è quasi primitiva e pronta la paralisi per le alte. Il fatto però più culminante e causa evidente della morte dell'animale è l'asfissia da paralisi del centro respiratorio e non per paralisi del nervo vago, come ammette l'Herault.

Quanto alla fenomenologia notata nelle diverse specie di animali, ricordo quanto segue:

I piccioni si accoccolano, le palpebre socchiuse, con segni di generale languore ed abbattimento, ma la sensibilità generale e specifica è poco lesa: stimolati a camminare, presentano dei fenomeni d' atassia, moti di reculamento e qualche volta dei giri a semicerchio invece d'andare diritto: moti clonici convulsivi, stiramenti del collo teso ad arco e per ultimo fenomeni d'asfissia.

Nei conigli si hanno precoci i disturbi respiratorî, e turbe nella sfera motoria, prima di eccitamento, poi di paralisi.

Nei gatti, insieme coi fenomeni di paresi di moto, si hanno anche convulsioni, ma presto vengono in iscena i sintomi della paralisi respiratoria.

Nei cani si nota l' abbattimento generale, andatura barcollante ed a zig zag come degli ubbriachi, frequenti cadute sugli arti anteriori flessi, poi l'accasciamento e l' asfissia.

Qualunque sia il preparato officinale di gelsemiun si riproduce sempre lo stesso quadro di veneficio, e credo di poter infirmare l'asserto di

Rouch, che gli estratti officinali di Gelsemium diano una fenomenologia meno agitata che l'alcaloide; come è pure erroneo l'asserto di Ringer e Murrell che credevano contenute nella suddetta droga due principî tossici distinti, uno d'azione paralizzante e l'altro tetanizzante, mentre non è che al complesso modo d'azione dell'alcaloide gelseminina che si deve il duplice apparato di fenomeni morbosi notati da esso *come da me* nelle rane.

Quanto alle dosi necessarie per produrre fenomeni di veneficio, io esperimentando con solfato di gelsiminina della ditta C. Merck e con piccola quantità di gelseminina muriatica da me preparata (estraendo l'alcaloide puro da un estratto pulveriforme resinoide di Gelsemium), ho notato che per le rane esculente d'inverno si hanno lievi e transitorii fenomeni d'eccitamento e poi di paresi motoria, con sussulti e contrazioni clonico-toniche per adatti stimoli alle dosi di 1-2 milligrammi e più per 5-6 milligrammi, e così via via crescendo: per dosi da 6-10-15 milligrammi si ha pronta la paralisi e l'accasciamento dell'animale e le convulsioni tetaniche non si provocano che con forti stimoli e non si ripetono che dopo lunghe pause: letale in poche ore d'inverno riesce solo l'iniezione di 15 millgr.; però con maggior lasso di tempo periscono anche le rane alle quali sieno state iniettati da 6-10 milligrammi: più piccole dosi riescono letali ed anche più prontamente d'estate.

La relativa notevole resistenza delle rane a questo tossico si spiega col fatto che, non ledendo esso la funzione del cuore o di ben poco, e la lesione del centro respiratorio non avendo sì manifesti od almeno sì gravi effetti, anche in ragione di tempo, come negli animali a sangue caldo, perchè nelle rane la perspirazione cutanea coadiuva e supplisce alla respirazione polmonare, ne viene che la morte sia più tardiva e si richiedano relativamente più alte dosi.

Invece negli animali a sangue caldo la pronta paralisi del centro nervoso della respirazione tronca l'andamento del quadro clinico della primitiva paralisi motoria centrale e determina per sè la morte.

Come risultato dei miei esperimenti ricordo che i piccioni sono già sensibili alle dosi di 2 milligrammi di gelseminina e de' suoi sali, per cui presentano tutto il quadro dell'avvelenamento, ma da cui si possono riavere: muoiono per dosi di 3-4 milligrammi. Ad un piccolo gattino di 5 mesi, come ad un coniglio di poco più di 1 Kilogr. di peso riescirono letali gia le dosi di 4-5 milligrammi.

Ott ha veduto morire i piccioni per dosi di 2 c.c. di estratto liquido di Gelsemium della ditta Tilden e per un grosso coniglio trovò necessaria una dose di 4 c.c. di detto estratto iniettato sotto cute. È d'uopo riconoscere che l'estratto liquido Tilden fosse ben debole, se di quello officinale provato da Berger bastò l'iniezione ipodermica di grm. 0,08-0,03 ovvero grm. 0,6 di tintura offic. per uccidere un coniglio del peso corporale di 1 chilogrammo.

Un cane del peso di Kilogr. 6 ebbe spiccati fenomeni di veneficio per 2-3 centigrammi di un sale di gelseminina per iniezione ipodermica, ma può riaversi e così per $3\text{-}3^1/_2$ centigrammi dati per bocca; indubbiamente letali sono le dosi di 4-6 centigrammi iniettati sotto cute, e poco più per bocca, specialmente a stomaco vuoto.

In quanto all'azione della Gelsemina sulle funzioni del cuore e sistema circolatorio, nonchè dell'apparato respiratorio ricordiamo anzitutto per quest' ultimo evidente un effetto sia negli animali a sangue freddo come in quelli a sangue caldo, certo incomparabilmente più grave e pronto in questi che in quelli per le ragioni sopraricordate. Dal Dr. Bordoni nel laboratorio farmacologico del prof. Bufalini a Siena fu osservato il fenomeno della respirazione periodica nell' avvelenamento acutissimo per gelsemina nelle rane. Anch'io ho osservato tale fenomeno fino dal 1883 nel laboratorio di Schmiedeberg, ma non ne feci uno studio speciale, perchè il fenomeno suddetto manca nei conigli e nei cani; diffatti negli animali superiori è la paralisi del centro nervoso respiratorio il fenomeno culminante e che arreca la morte dell'avvelenamento con gelsemina.

In quanto al cuore io ho notato che le dosi tossiche minime non ledono la regolarità di contrazioni ritmiche se non indirettamente e ch'è come effetto secondario dell'alterata respirazione.

Questo risulta chiaro da tracciati da me ottenuti coll' apparato di Williams, in cui funzionava il cuore di rana esculenta, esperienze da me fatte nel laboratorio di Schmiedeberg e così pure da me col chimografo di Ludwig sui conigli; in questi il ritmo, il numero di pulsazioni cardiache, la pressione sanguigna si sostengono a lungo quando si mantenga con cannule in trachea e coll' apparato Eward-Kobert applicato al chimiografo la respirazione artificiale all'animale in esperimento.

Le dosi tossiche elevate di Gelsemina producono nelle rane a cuore scoperto il ritmo periodico cardiaco, fenomeno che il Dr. Tassi studiò col Prof. Bufalini e da me pure notato in esperienze che contemporaneamente ed all'insaputa di quelle del mio amico e collega a Siena, io faceva nel laboratorio del Prof. Fano a Genova secondo il suo metodo di indagini per il ventricolo del cuore della rana esculenta. Nelle rane, col metodo di Ranvier segnando il tracciato del cuore di rana a cuore scoperto ed avvelenata con dosi di 1-2 fino a 4-5 milligrammi di cloridrato di gelseminina Merck, ho notato costantemente l'effetto paralizzante ma tardivo.

Coll'apparecchio del Roy nel laboratorio del Prof. Bufalini esperimentando l'azione del cloridrato di Gelseminina di Merck sul cuore di rospo, ho notato che se dopo aver preso il tracciato normale del ventricolo cardiaco pulsante sospeso entro il mestruo (2 p. Siero di sangue di agnello 1 p. soluz. 6 p. 1000 di cloruro sodico) ed in cui circola il medesimo liquido, si dà passaggio al liquido medicato, cioè contenente l'eroico sale di gelsemina nella proporzione di 0,10 Gels. mur. su 100 p. p.

di liquido, ossia 1 milligr. di principio eroico, su ogni centimetro cubico di liquido che il cuore di rospo veniva prontamente paralizzato con fermata del ventricolo cardiaco in diastole, da cui non più si riprende se ritardasi un po' a far ripassare il siero semplice.

Invece nella proporzione di $^1/_2$ milligr. di Gelsemina muriatica su 1 c. c. di liquido, si aveva sì la diminuzione in altezza in frequenza delle escursioni e poi l'arresto del cuore in diastole, ma poi facendo ripassare siero semplice il cuore può riprendere sebbene stentato e per non molto nella funzione.

Dalla lunga serie di esperimenti da me istituiti risultò, che la Gelseminina idroclorica manifesta la sua azione paralizzante anche nella proporzione di $^1/_4$ di milligr. per ogni 1 c. c. di mestruo che passa nel cuore del rospo.

Ben si comprende che è una dose sempre enorme di veleno che vuolsi portata nel circolo.

Quanto all'azione della Gelsemina sulla temperatura, sugli altri apparati e funzioni dell' economia animale, l'argomento non fu peranco adeguatamente studiato, come lo meriterebbe in rapporto alle applicazioni avute e vantate del Gelsemium.

Io ho bensì rilevato un abbassamento di più decimi di grado nella temperatura rettale di conigli avvelenati con detto alcaloide, ma nessun abbassamento si ottiene quando si somministrano dosi piccole, non lesive della salute dell'animale.

Ott ricorda pure tra i segni di grave veneficio per Gelsemium una leggera diminuzione della temperatura.

Per altro e dagli esperimenti sugli animali e dalla cognizione dell'azione biologica di quest'alcaloide sugli animali omoiotermi e poichilotermi si può fin d'ora escludere che il Gelsemium possa dirsi un *antitermico*, nel modo che lo sono la cairina, tallina, antifebbrina, antipirina, fenacetina, ecc. Che poi anche il Gelsemium riesca buon antipiretico e febbrifugo per speciali effetti sui pazienti malati, è quanto dovrà risultare dalle osservazioni cliniche.

Abbiamo visto quali effetti produca il Gelsemium sul cuore e sulle funzioni del circolo sanguigno e respirazione, furono studiati ma in ordine clinico-terapeutico altri effetti della predetta droga sull'organismo.

Nel campo degli esperimenti fisiologici rimane quì da accennare l'azione diretta ed indiretta della gelsemina sull' occhio.

Negli animali avvelenati Bartholow osservò la midriasi, Sydney, Ringer e Murrell invece la miosi: le mie osservazioni confermano quelle di Bartholow nel senso che ad avvelenamento avanzato e presso a morte vi ha dilatazione della pupilla. Altrettanto risulta per l'uomo nei casi di effetti tossici.

Twedy e Manaughton provando i collirî di Gelsemina muriatica all'1 per $^0/_0$, osservarono i seguenti fenomeni:

1.° Iniezione rapida, ma transitoria dei vasi scleroticali e particolarmente del circolo pericorneale.

2.° Dilatazione della pupilla, persistente per poche ore soltanto.

3.° Modificazione dell'accomodazione scemata alquanto per la visione degli oggetti vicini: diminuzione della contrattilità dei muscoli motori del-'occhio e specialmente dei retti.

Concludendo, l'effetto precipuo della Gelsemina sull'occhio è la paralisi del nervo oculomotore comune, per cui come midriatico non è la Gelsemina un antagonista della eserina, giacchè quella produce midriasi paralizzzando il sistema nervoso delle fibre, circolari dell'iride e non per contrazione delle radiate.

Azione tossica del Gelsemium e Gelsemina sull'uomo. — Per dosi alte, ma ancora nei limiti terapeutici, non si prova che un senso di languore con gravezza alle palpebre: ma più in là insorgono disturbi gravi, come annebbiamento della vista, diplopia, ptosi delle palpebre superiori, senso di generale stanchezza, incesso vacillante ed inettitudine quasi assoluta di muoversi, parola inceppata od impossibilità a parlare per caduta della mascella inferiore da paralisi dei masseteri, alterazione del ritmo respiratorio, coscienza piuttosto tardi lesa, e come causa di morte l'asfissia da paralisi respiratoria.

Rispetto all'uomo fu riconosciuto che la dose terapeutica di cloridrato di Gelseminina può toccare grm. 0,03-0,035 nella giornata (Grover Coën) e dai grm. 0,03 ai 0,06 si avrebbe il limite minimo tossico. Sebbene il criterio dosimetrico tratto dalla casistica degli avvelenamenti nell'uomo non possa avere che un valore relativo, perchè i casi finora noti e da me raccolti (1) debbansi all'uso di preparati diversi della droga prima e nessuno, ch'io mi sappia, per somministrazione di un sale dell'alcaloide puro, pure dalle dosi qui sottoindicate come riuscite

	LETALI		NON LETALI
per:	*Bambino*	*Adulto*	*Adulti*
di tintura offic. di Gelsemium	2-5 gr.	60 gr.	7-20 »
(ditta Tilden) Estr. liq. »	20 goc.	2-10 »	3,8-5 gr.
» Hance Estr. liq.		. . .	0,6 »
Estr. pulverif.		0,7-085	

risulta non lontana dal vero la suindicata norma del Grover Coën.

Ed essendo anche provato che un grammo d'estratto liquido di Gel-

(1) V. Giornale: *La salute*, 1885, fasc. 1.° — C. Raimondi. *Degli avvelenamenti per Gelsemium Sempervirens.*

semium preparato secondo la formula (*Radice di Gelsemium polvere Kilogram.* 1 *Alcool diluito con metà d'acqua Kilogram.* 5) da ridursi, depurato che sia, a cento grammi d'un liquido denso, può contenere circa grm. 0,01 d'alcaloide, risulterebbe concorde con le retroesposte indicazioni la seguente tabella del Merck per le dosi tossiche all'uomo:

Gelsemina di Sonnenschein		grm.	0,03
Estr. pulveriformi ossia Gelsemina impura con resina	Gelsemina di Trommsdorf .	»	0,3
	» di Wormley . . .	»	0,3
Tintura offic. di Gelsemium rec..		»	36,0
Estr. liquido di Gels. Friedlander		»	1,8-2

È questa valutazione comparativa dei preparati di Gelsemium di differenti laboratorî farmaceutici conferma quello che io ebbi già a rilevare in riguardo appunto alle molteplici cause influenti a rendere sopportato più o meno di un dato eroico.

Nel mio citato studio degli « Avvelenamenti per Gelseminum sempervirens » ho anche ricordato gli antidoti sperimentati e da suggerirsi ne' casi suddetti. Per disturbi lievi si è trovato vantaggio dalle iniezioni ipodermiche di morfina (George, Heroguelle, W. Sinkler): per casi gravi, dopo somministrato un emetico (Resin) si devono propinare gli stimolanti alcoolici, tinture aromatiche, carbonato d'ammoniaca, tintura di Xanthoxilum fraxineum Willd, tintura di Rhus glabra: ed esternamente i rubefacenti cutanei, rivulsivi, la faradizzazione dei muscoli intercostali e sussidiarî nella respirazione (Bartholow, Roberts, Main, Sanderson). Ringer e Murrell, Roberts e Berger consigliano ed in più contigenze praticarono la respirazione artificiale (1).

Il Rehfuss nel suo lavoro « Gelsemium, and its reputed Antidotes » espone esperimenti fatti sui conigli, dai quali sarebbe tratto a concludere, che la morfina ritarda alquanto la morte e modera i fenomeni: lo stesso si ha con l'atropina, ma non basta per impedire la morte: l'alcool non diede buon effetto e tanto meno poi il carbonato d'ammoniaca: ma questo era prevedibile, per la speciale e nota suscettibilità dei conigli verso queste due sostanze, il che non toglie che all'uomo possano giovare gli alcoolici e gli stimolanti liquidi o misture cordiali con sali d' ammonio.

Uso medico del Gelsemium. Esperienze farmacologico-terepeutiche. — Il Gelsemium sempervirens vien classificato da Husemann insieme al veratro verde da cui differisce però, oltrechè per altri rispetti, anche per la mancante virtù drastico emetica.

(1) Potrebbesi forsanco tentare con vantaggio la lavatura dell'organismo con le iniezioni di acqua salata (6 p. 1000) nelle vene e ad un tempo qualche iniezione ipodermica di morfina.

Hurd mette a torto il Gelsemium con la digitale.

Bartholow trova qualche analogia nell'azione biologica col tabacco e cicuta.

Se come tossico è un paralisimotore, come droga medicinale il Gelsemium ha qualche affinità d'elettiva azione coll'Aconito ed aconitina e in modo monolaterale anche coll'Atropa belladonna: è sopratutto un potente antinevralgico, ma che va usato con prudenza, perchè da rimedio non diventi veleno, da potente analgesico non riesca paralizzante dei centri nervosi e più specialmente un paralisimotore e del centro respiratorio.

Se il Gelsemium sempervirens avesse atteso dagli esperimenti sugli animali e dal verdetto dei farmacologi la indicazione sua in terapeutica, non esitiamo a dire che ancora oggi questa droga sarebbe a noi nota come tossica e non medicinale. All' empirismo si deve la cognizione e l' uso del Gelsemium come di tante altre piante in medicina: a torto si grida ad oltranza contro l' empirismo, non riflettendo che al postutto le prove sull'uomo malato costituiscono la più importante fra le indagini volute per inscrivere tra i farmaci una data sostanza o per sancire il risultato di preliminari ricerche sugli animali.

Per molti dei recenti acquisti della medicina il procedimento per lo studio e per la classificazione fu regolare: al trovato chimico tenne dietro lo studio farmacologico nei laboratorî e poi l' esperimento clinico terapeutico. Ma di non pochi farmaci l'uso è a noi venuto per tradizione, da mero empirismo: e se pure di taluni farmaci non si conosce ancora bene il modo d'agire o per quali mutamenti subiti o determinati nell'organismo, non per questo furono reietti dalla farmacopea.

L'avere trovato mezzi curativi buoni in grazia di tentativi istituiti sull'uomo malato, o dall'osservazione di qualche effetto su animali che casualmente mangiarono certe erbe o per qualsiasi altro modo scoperti, comunque l'esito salva l'origine.

La scienza ha pur sempre una grande parte a compire anche quando si occupa di controllare i dati dell' empirismo, correggerne gli errori, separare il buono e l'utile dal falso e pericoloso. Questo è il caso anche del Gelsemium, di cui lo studio e gli esperimenti sugli animali non avrebbero dato un criterio sufficiente per avviarci ad un'applicazione terapeutica, ma però lo studio chimico-tossicologico ha valso a mettere il medico in guardia di fronte alla possibilità di produrre avvelenamenti ed avendo preparato il campo a coscienziose esperienze cliniche toglieva anche questa droga dalle mani dei cerretani. È risaputo che in America da antico tempo si vendeva la tintura di Gelsemium mascherata con olio di Gaulteria, come rimedio segreto per molti mali e sotto il pomposo titolo di *electrical febbrifuge*, come specifico nelle febbri palustri e come antinevralgico.

Da circa un ventennio il Gelsemium fu accolto nella farmacopea degli Stati Uniti ed oggidì ricordato fra i rimedí antinevralgici-analgesici, antispasmodici nei trattati di materia medica di Wood, Hasselt, Husemann, Bernatzik, Nothnagel, Rossbach, Waldenburg, Simon, d'Harnach, il che prova già acquisito anche per la medicina in Europa questo farmaco esotico. Dopo gli empirici e cerretani anche i medici americani volsero la loro attenzione alle virtù terapeutiche del Gelsemium. Il Proctor (1852) racconta questo fatto: un piantatore del Mississipì ammalato di febbri miasmatiche era solito prendere ura tisana preparata con radici di erbe amare. Un giorno dal servo gli fu apprestato un decotto di radici di Gelsemium per sbaglio prese invece di altra pianta erbacea. Il malato ne risentì dopo mezz'ora strani effetti, peso al capo, ptosi delle palpebre, abbattimento generale con rilassamento della muscolatura, impedimento a muovere gli arti ed a parlare, coscienza integra. Dopo qualche ora tale apparato di fenomeni si dissipò e da quel giorno fu anche guarito dalle febbri.

In un modo più acconcio prescrissero il Gelsemium nelle febbri palustri l'Hill, Nash, Murray, Hull (1874): quest'ultimo anche nelle febbri tifoidi: l'Holmes (1876) e Bartholow Roberts (1878) più recentemente raccomandavano la tintura di Gelsemium come rimedio per le febbri malariche: Ganghey (1873) invece non rimase gran che soddisfatto della sostituzione proposta del Gelsemium al chimico.

Gray (1876) è caldo fautore dell'applicazione del Gelsemium come febbrifugo ed antipiretico: e l'Holden nel 1879 trovò vantaggio dal quotidiano uso dell'estratto tintura di Gelsemium nella febbre etica: fra le più recenti osservazioni ricordo ancora alcune prove fatte come adiuvante del chinino dal Dr. Larra y Cerezo nell'ospedale di Tudela in Navarra (1872).

Con maggiore o minor fortuna il Gelsemium fu usato in molte affezioni, epperò giovevole là dove si trattava di sedare un dolore, un disturbo nervoso d'indole ipercinetica, così in cardiopatici da Hurd (1870), in affezioni dell'apparato respiratorio da Claaveland, Batchelor, Bulkley, e da Sp. Thompson. Questi vanta il Gelsemium come sedativo della tosse da bronchite acute e della tosse ferina e convulsiva, nell'asma spasmodica, come il Nash nella tisi polmonare lo consiglia come palliativo e della tosse dopo l'emoftoe.

In affezioni a base neuropatica dell'apparato genito-urinario usarono il Gelsemium il Douglas, Kin (1870), Scott-Hill (1872), Agnew (1877), Sullivan (1880), ecc. Tanto Hill come Ganghey affermano che il Gelsemium produce salutari effetti nei casi d'iperestesia della vescica. Servais ha consigliato di aggiungerlo al lupolino nella cura della spermatorrea; dallo stesso, come anche da Douglas e Sullivan si provò il Gelsemium nella uretrite blenorragica incordata con disuria e stranguria e furono soddisfatti

dell'esito. Anche Burggraeve (Paris. méd. 1885) ottenne vantaggio in un caso di stranguria con tre granuli di $^1/_2$ centigr. ciascuno di Gelsemina muriatica: presi con l'intervallo di mezz'ora lo spasmo uretrale cessò e le urine colarono abbondanti.

Più rare applicazioni, che non trovarono altri seguaci sono quella di Agnew come adiuvante topico per dilatare la bocca uterina, dando poi per bocca la tintura avanti d' introdurre la spugna preparata nel collo uterino; di Servais come abortivo e nell'epilessia, di Smith nella corea, di Nash e Burkart nel reumatismo muscolare, di Kollock contro gli elminti dell'intestino (!!!) (1), di King nella dismenorrea. L'Hertzka in un giovane affetto da crampo dei pianisti, dopo riusciti vani gli altri sussidî ebbe vantaggio dalla somministrazione per bocca della tintura di Gelsemium [in dose di 8 gocce tre volte al giorno pel lasso di 3 settimane. Mayes aggiungeva il gelsemium ad altri calmanti ne' casi di isteropatie (1857) e più recentemente (1880) Stearns prescrisse la tintura in casi di mania con delirio; nel delirium tremens il Bartholow Roberts. Nel tetano poi fu usato largamente ed anche in tempo a noi prossimo, da Kling (1870), Carter (1873), Bartholow (1878), Read (1882) Harris, Vagner Spratly (1884) Grimault (1885), ecc. Quest' ultimo ha ottenuto in pochi giorni la guarigione di un tetano, somministrando 40-50 gocce di tintura di gelsemium al giorno alla paziente. (Paris. med. 1885).

La precipua e veramente sicura indicazione del Gelsemium per uso interno è ancora quella di rimedio antinevralgico e specialmente nelle odontalgie e nevralgie del 5.° usato da assai tempo in America, come ne fanno fede Mayes, Claaveland, Batchelor, Douglas (1857). Woodson (1870) ed altri. Il Wickham Legg ha per il primo provato in Inghilterra il nuovo farmaco (1873 ed a lui poi tennero dietro Sawier (1873) Iurasz, Wesey, Sp. Tompson (1875), Dowse, Holmes, Burkart, Clement (1876) Cordes, Dujardin Beaumetz (1877), Massini, Ortille, Larra y-Cerrezo (1882) oltre i casi inediti miei e dei colleghi Dott. Lue, Dott. Bianchi d'altri, che dietro mio invito provarono con successo nelle odontalgie nelle nevralgie del 5.°, come nell'emicrania le pillole di estratto Gelsemium in dose di cinque pillole a sei al più, di cinque centigrammi di estratto cadauna.

Sp. Thompson, Sawyer e Mackey credono non conveniente l' uso del Gelsemium per tutte le nevralgie del 5.°, ma solo per quelle che affettano i filamenti dei nervi dentarî della mascella inferiore: però la più parte dei sperimentatori convenne nel riconoscere estensiva l'azione analgesica della Gelsemina a tutti i rami del 5.° pajo.

Nè soltanto alle nevralgie del trigemino, ma ancora di altri nervi

(1) Secondo il Dott. Hull in Pensilvania è usato dal volgo anche come vermifugo il decotto di Gelsemium (!!).

e di altre parti del corso fu provato con favorevole risultato il Gelsemium, così nelle cefalalgie, nelle nevralgie del collo (Larra y Cerezo) e n. intercostali (Burkarth), nelle nevralgie ischiatiche (Dujardin, Ortille, Cordes,); e per la gastralgia e pleurodinia (Wesey) e per nevralgie intercostali (Cheron).

Per uso esterno abbiamo nel campo dell'oftalmojatria le esperienze fatte dal Twledy (1877), Macnaughton (1878), Desmarres (1879) e Ferradas (1882): ma non sappiamo che sia stato veramente accolto come midriatico.

Il Dott. Baroffio si è fra noi occupato a studiare l'azione della gelsemina sull' occhio ed ha dovuto convincersi che tanto per gli effetti sulla pupilla quanto suì muscoli dell'accomodazione rimane molto addietro dell'atropina. La midriasi viene tardi e si dissipa più prontamente.

Parimenti poco estesa ancora è la esperienza fatta del Gelsemium in dermojatria: Bulkley e Pitcher (1882) hanno usato all' interno ed all'esterno i preparati officinali di Gelsemium contro il prurito e la prurigine : il Dott. Edson di New Jersey (1882) in alcuni casi di papulosi da sfregamento di parti scoperte del corpo con l'erba Rhus toxicodendron, trovò di gran vantaggio dall'applicazione di un glicerolato di Gelsemium.

Posologia. — Ammessa la droga nella farmacopea e studiata con metodo scientifico, oggidì si trova in commercio la radice di Gelsemium e gli estratti liquidi e polveriformi, le tinture e l'alcaloide Gelsemina e suoi sali presso le Ditte Hance, Tilden, Merck, Tronunsdorff, Schuchardt, Erba, ecc.

Dai medici americani troviamo indicata la polvere della radice alla dose di 5-20 cgrm. due tre volte nella giornata (Savyer).

L'estratto acquoso liquido (preparato secondo la formula:

Rad. polv. di Gelsemium	Kgr. uno
Acqua	» cinque

Fa macerazione per 24 ore. Filtra e riduci a concentraz. in bagnomaria fino ad avere grm. 100 d'estratto) fu dato senza pericolo a dosi di grm. 0,20-0,30 nella giornata.

Harris in quattro casi di tetano ottenne buoni risultati sommi mostrando:

Extr. veratri vir.	1 p.
Extr. Gelsemii	3 p.
M. d. s. ogni 3 ore	10 gocce

La tintura ottenuta da 5 parti di polvere della droga in 100 p. d'alcool a 60.^{0} alla dose di 40-60-80 goccie nella giornata. Wickkam Legg in una estesa pratica non ebbe mai a lamentare inconvenienti dall'uso di tintura a 10-20 minimi ogni 3 ore fino a cessazione del dolore.

Spencer Thompson dice che somministrando un grammo di tintura di Gelsemium per dose quasi mai occorre di doverne ripetere più d'una per sedare un dolore nevralgico. L'Holden nei casi di febbre etica som-

ministrava gocce 10 di tintura ogni 2-3 ore fino ad ottenuto effetto di calmare la tosse e scacciare la febbre e così da Thompson.

Jurasz in 5 casi di nevralgia del 5º p. ebbe buon effetto dalla somministrazione di 5-8 gocce di tintura offic. ogni due ore: quasi mai occorse di superare le 40-60 goccie.

Nella clinica di Dujardin-Beaumetz si preferiva somministrare la tintura officinale alla dose di 2 cc. 85 gocce nella giornata. L' Eymery Heroguelle che ne raccolse le osservazioni accenna però al fatto che di una prima tintura fu più volte impunemente somministrata la quantità di 6 cc. nelle 24 ore, di altra tintura 2 cc. bastarono a produrre in una donna fenomeni di veneficio, il che prova in conformità ad altre regative osservazioni del Dott. Stewart e Dott. Berger di Breslavia la necessità di sperimentare la potenza d' azione dei singoli preparati officinali di gelsemium per averne la relativa dosimetria in terapeutica.

Il Massini di Basilea ha fatto molte esperienze in casi di nevralgie: somministrava la tintura officinale consueta alla dose di 20 goccie ogni mezz'ora fino ad ottenuto effetto di sedare il valore. Quasi sempre bastarono da 40-60 gocce al più a produrre l'effetto desiderato.

Il Dott. Larra y Cerezo non ebbe mai ad oltrepassare i 2 cc. di tintura officinale come dose giornaliera e per le diverse età si attenne alla tavola di Gaubius ben nota.

Il Dott. Laura ottenne buon effetto in un caso di nevralgia ischiatica, dando tre pillole al giorno d'estratto di Gelsemium a 5 centigrm. cadauna. Nelle nevralgie intercostali Cheron prescrisse la seguente mistura:

P.	Offic. tint. di rad. Gelsemium	goc. 100
	Scirop. sempl.	gr. 40
	Acqua	gr. 260

M. S. p. 2 giorni a cucchiaj.

Savyer, Mackey, Clement, Cordes e la maggioranza dei medici che provarono la tintura offic. di gelsemium s'attennero alla media di 10-20 goc. 2-3 volte nella giornata. Clarke in 5 anni di pratica non ebbe a lamentare accidenti di sorta.

Ricordo come esempî di grande suscettibilità, i casi in cui 60 gocce, 2-3--5 grm. di tintura in adulti (Hardin, Tompson, Eymery, Massini), produssero fenomeni transitorii, ma proprii dell'avvelenamento gelsemico; così 20 goccie di tintura in un bambino (Withe, Bulkley) e corrispondenti dosi di estratto liquido o pulveriforme di gelsemium. Fanno contrasto con i predetti casi quelli che si citano a prova di una grande tolleranza per il detto eroico.

Read ad una giovine mulatta d'anni 20 presa da tetano per ferita al piede amministrò l'estratto liquido di gelsemium alla dose di 20-40 mi-

nimi ad ogni due ore e con esito di guarigione. Nel Baltimore med. Journal 1872 è riferito il caso d'un tale che affetto da tetano trovò giovamento da alte dosi di tintura di gelsemium, prendendone una dramma (!) ogni due ore per 3-4 o al giorno.

Non metto in dubbio la veridicità dei fatti citati, ma è d'uòpo riflettere alla diversa potenzialità dei preparati presi in esperimento, ben sapendosi che più cause possono influire sulla bontà della droga prima, sul quanto di principio attivo nei diversi preparati farmaceutici, come anche il modo e tempo di propinare i rimedî possono influire sulla prontezza, intensità e natura degli effetti di quelli: anche l'indole della malattia puo influire a che sia sopportata una dose più alta del consueto dell'eroico farmaco.

Finora i sali dell'alcaloide gelsemina non ebbero che poca applicazione.

Il Twedy li usò come collirio all'1 p. $^0/_0$. Grover Caoe, Burggrawe internamente non oltrepassando i 20-30 milligrammi nella giornata, da Burneville e Bricon furono prescritte le iniezioni di 1 millig. di sale di Gelseminina in 1 cc. d'acqua e ripetute nelle nevralgie ischiatiche.

Riconosciuto che il Gelsemium deve tutta la sua azione all'alcaloide Gelsemina, merita la pena se non di sostituire in tutto nelle esperienze cliniche i granuli dosati ad un milligr. ciascuno di un sale di gelseminina ai preparati della droga prima: od almeno di introdurli insieme a questi nell'arsenale farmaceutico, in quella guisa che si hanno i granuli di aconitina ed analoghi.

Fino ad ora nella pratica è necessario ad evitare tristi accidenti il determinare la variabile potenza dei preparati officinali di Gelsemium e di quelle delle diverse Ditte farmaceutiche: per questo sarebbe bene poter sostituire i granuli di un sale di Gelseminina purissimo p. e. il Cloridrato cristallizz. di gelseminina Merck o d' altro reputato laboratorio chimico-farmaceutico ai diversi preparati della droga prima.

Il Dujardin-Beaumetz dice che il Gelsemium possiede proprietà terapeutiche inferiori ai preparati d'aconito: io non sottoscrivo a tale giudizio e direi piuttosto più pericoloso l' uso del Gelsemium, ma anche a questo riguardo faccio notare che i preparati di aconito avendo da maggior tempo acquisito diritto di cittadinanza in terapeutica, se ne ha dai medici maggior confidenza e pratica: ma non è detto che in avvenire non accada altrettanto per quelli di Gelsemium.

Formole.

Nelle nevralgie del 5°, emicranie, ecc.

I. P. Radice polvere di Gelsemium . . . centig. 5-10-20
Di tali cartol. N. 3-4 nella giornata.

SAWIER.

II. P. Radice di Gelsemium polv. gr. 0,05
Glicerina } » 9,5
Alcool }

Per fare una pill. Di tali ripetere ogni 2 ore fino a cessazione del dolore. R.

III. Estratto acquoso pulverif. di Gelsemium centig. venticinque
Polvere di liquirizia q. b.
Div. in pill. N.° venticinque
P. S. 5 nella giornata. R.

IV. Tintura offic. di Gelsemium 50 grm.
Sciroppo sempl. 1000 »

D. HEROQUELLE.

V. P. Tintura offic. di radice Gelsemium . gocce 5-10-20 tre quattro volte nella giornata in un po' d'acqua fino ad ottenuto effetto.
P. S. Due tre cucchiai al giorno. R.

VI. P. Pillole d'estratto di Gelsemium (del Fournier) dosata a cinque centg. N.° quattro, cinque a sei nella giornata fino ad ottenuto effetto. R.

VII. P. Gelsemina Muriat. gram. 0,05
Glicerina. } » 9,6
Alcool }
Amido polv.
Fa massa. Div. in N.° 50 pillole. Da S. 5-10 nella giornata. R.
Come antinevralgico.

VIII. Granuli di Cloridrato di Gelseminina da 1 millig. cadauna.
Da 4-6-10 nella giornata. BURGRAEVE.

IX. P. nel prurito.

Etratto liq. di Gelsemium	gram.	otto
Glicerina	»	quindici
Acqua	»	centoventi

P. u. est. Bulkley.

Per affezioni vescicali con iperestesia.

X. P. Bromuro di potassio.	centig.	75
Carbon. di potassa	»	60
Estr. liq. offic. di Gelsemium.	goccie	30
Acqua.	gram.	150

D. S. in tre-quattro volte nella giornata. Scott-Hill.

XI. Collirio Twedy.

Cloridrato di gelsemina	gram.	0,50
Acqua distillata	»	50

Bibliografia. — **Botanica Medica.** — John Parkinson, *Teatrum Botanicum.* — Morison, *Plantarum Historia Oxoniensis univ.* 1699. — Amos Eaton, *Manual of Botany of North,* America 1829. — Luerssen, *Handbuch der sistem Botanik,* Leipzig 1882, p. 1060. — A. Huseman, *Die Pflanzenstoffe,* p. 868, Berlin 1871, F. Springer. — Rothrock e Shoemaker, *Descrizione della radice di Gelsemium,* Jahres B. F. Fortsch. der Pharmac. Pharmac. u. Toxicolog 1883, p. 174. — Fluckiger et Hambury, *Histoire des Drogues,* trad. Franc. p. 93, Paris 1878. — A. Heraud, *Nouveau Dictionnaire des Plantes mèdicinales,* Paris Bailliere, 1884. — Prof. Dujardin-Beaumetz, *Dei nuovi analgesici, Conferenza* ,La Medicina contemporanea , N.° 11, Novem. 1885. *Le nuove medicazioni,* trad. ital. 1886, Napoli , N. Jovene. — Th. Husemann, *Handbuch der Toxicologie* p. 302. Berlin G. Reimer 1862. — Hasselt, *Allg. Giftlehre* Bd: 1 p. 255. — E. Harnach, *Lebruch der Arzneimittellehre,* Hirschwald 1883. — V. Chirone, *Manuale di materia medica,* Napoli, II Edizione 1880, V. Pasquale. — Lanessan, *Manuel d'histoire naturelle mèdicale,* Paris 1880-81 II p. p. 886. — Valdenburg, *Hand buch der Allgem. und spec. Arzneiverordnungslehre,* p. 308. — Th. Husemann, *Handbuch der Ges. Arzneimittelhre,* p. 914, Berlin 1874. I. Springer. — Bernatzich, *Handbuch der Allg: med. spec. Arzneiverordnungslehre,* p. 173. — H. C. Vood, *Threatise on Terapeutics,* pag. 338. — Bardet et E. Egasse, *Fourmulaire des nouveaux remèdes.* p. 145, Paris. O. Doin 1887. — Gubler, *Commentaire terapeutique*, 1874. Paris, Baillieres et Fils. — Nothnagel u. Rossbach, *Handbuch Arzneimittellehre,* p. 644. — Iaumes, *Traitè de Pathol. et de Therap. gen.,* Paris 1869, p. 1072.

Chimica. — Proctor Iun. *On Gelsemium Sempervirens ,* The American Journal of. Pharmac. 1852, p. 307, 1857, p. 197. — Eberle, American Journal of Pharmac., 1869, p. 38. — Iay Kolloch, American Journal of Pharmac., Philadel. 1855, p. 198. *On gelsemium sempervirens.* — Wormley, *A. contribution to our Knowlegde of. the chem. comp. of. Gelsemium sempervirens,* American Journal of Pharmac. 1870, id. id. 1877, p. 170, 1882. — Fr. Sonnenschein , *Ueber einige Bestandtheile von Gelsemium sempervirens Berichte di Deuts. Chem. Gesellschaft.* Berlin. 9 Jahrgang. — Ch. Robbins, *Ueber die wesentl. Bestandtheile von Gelsemium sempervirens,* Diss. inaug., Berlin 1876. — Beilstein, *Handbuch der Organ Chemie* Sief. 12-13, Leipzig , 1882. — Dragendorff, *Jahresb. f. Pharmak, Pharm.*, n. Toxicolog. 1878, p. 670. — Gerard *Pure alkaloid of Gelsemium sempervirens* British med. Journ. March. 3, Philad. Med.

times 1883, p. 520. — I. Guareschi, *Sulla Gelsemina* (sunto monografico). Annali di Chimica, V. II, S. IV, 1885. — Wormley, *Is Gelsemic acid Identical with Aesculin?* The Ameri. Journ. of. Pharmac., Vol. 54, 1882, p. 337. — E. Schwarz, *Der forensisch chemische Nachweis des Gelsemins*, Inaug. Diss. Dorpat, 1882.

Farmacologia sperimentale. — Otto, *Physiological action of Gelsemia* Philad. med. times 1875, N.° 190. — Isaac Ott, *Physiol. action of Gelsemia and Gelseminin*, Philad. med. times, Marzo 1877. — Reunard, Pharmac. Zeitschr F. Russland 1875, p. 738, *Cenno sul Gelsemium.* — Rouch, *De l'action physiol. du Gelsemium*, Soc. de Biol. 1882. — Bourdon Sanderson, *Preliminary cccount of experiments, to the action of extract of Gelsemium on the respiratory movements*, Lancet 1876, Apr. 1. p. 489. — Ringer and W. Murrel. *On Gelsemium sempervirens*, Lancet 1875, N.° 11, N.° 26, 1877, N.° 15. Iuni. — M. Moritz, *Ueber Gelsemium Sempervirens*, Deut. Zeitsch. F. pract. Med. 1878, N.° 11, Vol. 12. *Ueber einige preparate des Gelsemium sempervirens*, Archiv. F. experim. Pathol. u. Pharmac. XI, p. 299. — Eimery-Heroguelle, *Étude du Gelsemium sempervirens et de son action dans le traitement des névralgies*, Thèse inaug. A. Parent imprimeur, 56 Paris 1877. — F. Putzeys et H. Romiee, *Mémoire sur l'action phisiol. de la Gelsemina.* Bruxelles 1878, Mémoire couronn. de l'Acad. méd. — G. Münter, Berlin Klin. Vochenschrift 1874, N.° 20, p. 274. — G. Bufalini, *Sopra una modificazione del ritmo cardiaco per azione della Gelsemina*, Bollet. della Soc. tra i cult. delle Sc. Med. in Siena, Marzo 1884. — G. Bufalini, *Sul decorso della eccitabilità muscolare in alcuni avvelenamenti acutissimi*, Boll. delle Sc. Med. di Siena, 1885, Fasc. V, pag. 236. — G. Bufalini e H. Tassi, *Della influenza di alcuni alcaloidi sulla eccitabilità muscolare*, Bollet. tra i Cult. delle Sc. Med. di Siena, 1884, N.° 4. — D. L. Bordoni, *Del respiro periodico per Gelsemina*, Vedi Osservazioni e ricerche sperimentali sul tipo respiratorio di Cheyne e Stokes, Tesi-Siena, tip. Lunghetti, 1886.

Terapeutica. — Mayes I., *Gelsemium sempervirens*, Charleston Journ. 1857 Jahres-Bericht. o Cannstat's 1857, N °. 76 p. 122. — Nash, *Estudios a cerca del Gelsemino*, Stethoscope and Virginia med. Gaz. 1859. — Douglas, *Gelsemium sempervirens gegen Blennorrhoe d. Harnrohre*, Charleston Journal, Schimdts Jahres-Bericht, 1857. — R. Bartholow, *Experiments and investigations in to the action and uses of Gelsemium Sempervirens*, Practitioner 1870, Oct, p. 200. — Vickam Legg, *Some point in the terapeutes o Gelsemium Sempervirens*, Lancet 1873, p. 731. — Murray, *Gelsemium als. ein Anti periodic. The med. and surg. Record*, Philad. 1873-82-84. — Kin, *Il Gelsemium contro i dolori che accompagnano la dismenorrea*, Gaz. med. ital. 1872, p. 108. — W-Scott-Hill, *Gelsemium irritable bladder*, Americ. Journ. Med. Sc. 1872. — I. W. Legg, *Some points in the therap. of Gelsemium sempervirens*, The Lancet 1873, pag. 731. — F. Ott, *Cocain, Veratrin and Gelsemin*, Toxicol. Studies, Philad. 1874. — Sawyer, *F. Gelsemium sempervirens in the treatment of odontalgia Proctitioner*, hug. 1875, p. 115. — D. Gray, *Animal heat and ist reduction by the use of Gelsemium*, New-Jork med. Record June 10, p. 379. — E. Clement, *Le Gelsemium sempervirens comme antinevralgique*, Lyon med. 1876. — Sp. Thomson, *On the rapid. relief of nevralgie*, Lancet 1875 11, N.° 12. — Dr. Cordes, *Notes cliniques sur le Gelsemium semperv.*, Journ. de Therap. 1877, p. 169. — Hull, *The Therap. of Gelsemium*, Philad. med. and Surg. Reporter 1874, Jan. 24. — Ganghey, *Emploi du Gelsemium dans la fièvre intermittente*, Philad. med. times, Mars. 1874, N.° 61. — Mackey Edw. *Gelsemium sempervirens*, Yellow jessamine in facial nevralgia, 1875 Brit. Med. Journ, p. 576. — O. Berger, *Für physiol. und therap. Wurdingung des Gelsemium Sempervirens*, Central Blatt F. d. med. Wiss. 1875, p. 720. — A. Jurasz, *Gelsemium semperv. als antinevralgisches Mittel*, Allg. Wiener med. Zeitung 1874, N.° 40, 1875 Centralblatt f. d. med. Vissensch. p. 512. — Burkart, *Würtemberg Med. Correspondenzblatt.*, April 1876. — Ganghey, *Remark on the use of Gelsemium in the traetment of intermittent fever and irritable bladder*, Philad. med. times 1875, p. 384. — Dawse, *On the value of Gelsemium Sempervirens, as therapeutie Agent*

Med. Press and Surg, Dec. 1876, p. 455. — Burkart, *Ueber Gelsemium sempervirens* 1876. Würthemb. med. Corresp. Blatt, April 59. — Louvet-Lamar, *On the therapeutic Effects of Gelsemium sempervirens*, Année Médical de Caen June 1878. — Dunin u. Wasowicz, *Czasop. Thw aptek*, Ig. 1878, N.° 14, Upsala Sakare Forening Forhandl, Bd. 14. — Holmes, *Fur Wirkung sweise des Gelsemium semperv.*, Zeits. d. a. Osterr. Apoth. Vereins-Juni 1876 e The Lancet 1876 I, p. 391. — Dr. Fournier, *Gelsemium sempervirens dans le traitement des nevralgies*, Paris 1878. — E. Hertzka, *Die Behandlung des Clavier spiel Kramps mit Gelsemium Semperv.*, Petersb. Med. Chir. Presse 1876, p. 25. — A Stillé and I Maisch, *The National Dispensatory*, p. 662 Gelsemium Semperv., Philad. 1879. — D. I. A. Agnew, *De l' emploi du Gelsemina comme adjuvant pour operer la dilatation du col de l' uterus*, British. Med. Journ. 1877, Janv. e Boston med. and Surg-Journ. — M. Massini, *La racine de Gels. comme antinevralgique*, Lyon med. 1879, T. XXXI. — Goss F., *Effects of an overdose of Gelsemium semperv.*, Boston med. and surg. Journ. 1879 Juli 3, p. 16. — B. Clarcke, Amer. Journ. of med. Sciences 1882, p. 373. — Carter, British med. Journ. Record Janv. 6, 1883. — Grimault, Paris mèd. 1885, Riv. clin. di Bologna 1883, p. 638. *Tetano curato col Gelsemium.* — Agmon Vesey, *The action of Gelsemium semperv.* The British. med. Journ. 1876 V. p. 464, p. 556. — Munter, *Ueber Gelsemium*, Berlin Wochenschr. 1874, N.° 20 p. 274. — Roberts Barlholow, *A pratical treatise on Mat. Med. and Therap.*, New-York 1878, p. 407. — Twedy, *Mydriatic and other tos. effects of the applic. of Gelsemina to treatment Cye*, The Lancet, Revue de Sc. Med. Jour. 1878. — A. Desmarres, *Gelsenium semperv. son emploi thèrap.*, Union méd. 1878, Archives mèd. belges, T. XIV, 1878. — Mayer, *Gelsemium Semperv.*, Charleston Journ. Manh. 1857. — Servais d'Ambére, *Le Gelsemin*, Scalpel, Novem. 1878, N.° 20. — Baroffio, *La Gelsemina come Midriatico*, V. Chirone, Manuale di Mat. Med. p. 667, 1880. — Romiee, *Atropine, Duboisine, Gelsemine*, Liege 1879. — George, Brit. med. Journ. Febb. 5, 1881. — G. Bardet ed Egasse, *Formulaire annuel des Nouveaux Remèdes*, O. Dom Paris 1887. — I. Macgnaugton, *The use of Duboisine, Gelsemine, Eserine in ophthalmic pratic. the british*, med. Journ. Sept. 6, 1879. — Holden, *Ueber ein neue Arzneimitt, Corresp. Blatt für Schweiz*, Aerzt, p. 545, 1880. — Pilcher, *On Gelsemium in pruritus*, Annals of Anat. and Surg. Vol. 3, p. 143. — Cheron, *Rev. med. chir. des maladies des femme*, 1884. — D. Roviralto, *Gelsemium Sempervirens in nevralgia of the alveolar branches of the trifacial*, The Medical Record, New-York 1887, p. 119. — Wolf, *Effects of to large dose of Gelsemium*, Bullettin génerale de Thérapie, T. CIII, 1882, p. 140, Brit. med. Journ. I, 1881, Vol. I, p. 193, Philad. med. times 1881, Mars 12. — Bourneville et E. Bricon, *Uso ipodermico del Gelsemium semperv.*, Gaz. med. Ital. 1883, p. 252. — Bulklei, *Nuovo rimedio contro il prurito*, Morgagni 1881. — Sullivan, *On Gelsemium in Gonorrhea*, The London Medical Record 1880, p. 112-113. — Stearns, *Gelsemium in acute Mania*, Therapeutic Gazete, June 1880. — B. Edson, *Gelsemium in Rhus poisoning*, The New-York, Med. Record 1882, p. 121. — Harris, New-York, Med. Record, Juli 1884. — J. Read, *Gelsemium semperv. in tetanus British.*, med. Journ. 1882 II, p. 1245. — D. Enero, *Valor terapeutico del Gelsemio-Gaceta med. Catalana*, 30 Nov. 1885.

Tossicologia. — Fronmulier, *Gelsemin Vergiftung*, Memorab, 195, Jahresb. 1878, p. 424. — Rezin, *Two cases of poisoning by overdose of the fluid extract of Gelfemium sempervirens*, Amer. Journ. of med., Sc. 1867 April. — Boutelle, *Case of satal poisoning by au overdose of Gelsemium*, Boston med. Journ. 1874 Oct. — C. Raimondi, *Affinità e differenze tossicologica-chimiche della Gelsemina in confronto della stricnina*, Rendiconti del R.° Istituto Lombardo, S. II, Vol. XVIII, Annali di Chimica 1885. — C. Raimondi, *Degli avvelenamenti per Gelsemium sempervirens*, Notizie, esperimenti e studio medico-forense. — Giornale La salute fas. XIX, Anno 1885, Genova. — G. Rehfuss, *Gelsemina and its reputed antidots vith experiments*,

The terapeutic Gazette Nhole Series V IX October 1885, N.° 10. — Sinkler, *Case of poisoning by Sonale doses of Gelsemium,* Philad med. times Journ. 5, p. 151. — G. Courtright, *Antidote for Gelsemium poisoning,* The Med. Record, New-York 1876, p. 782. — W. Vatkyn, *Fatal case of Gelsemium poisoning*, Boston med. and surg. Journ. 1881 Dec. 22, Philad. med. times, Vol. XII, p. 294. — Proctor I, New-Jork American Journ. of Pharmac. I. 368, 1852, Chem. Pharm. Central Blatt 1853, N.° 51. — I. t. Main, *Galvanism. an antidote in poisoning. by Gelsemium sempervirens*, Boston med. Journal and surg., April 15. — Pinkham, *A case of poisoning with Gelsemium sempervirens,* Boston med. and surg. Journ. Febb. 1871, p. 89. — A. Hardin, *A case of accidental poisoning by tintur of Gelsemium,* The Richmond and Louiswille med. Journ. 1873, T. XV. — Tully, The London med. Record 1876, p. 77, Case of poisoning. — Hall, *Death. from Gelsemium prescribed by an Emporie,* Med. Record N.° 3, 1882. — Warton Sinkler, *Case of poisoning by smale doses of Gelsemium*, Philad med. times, Jan. 1878, p. 151. — Friedrich, *A case of poisoning by Gelsemium sempervirens,* Philad med. times 1882, p. 225. — Spencer Thompson, Lancet 1875, N.° 12. — Hanna, Chicago Medical Journal 1869. — Withe, North-Carolina medical Journal, Febb. 1879. — Freeman, The Lancet, 1873.

XV.

URETANO

del Prof. VINCENZO CHIRONE di farmacologia a Padova.

Storia naturale. — L'uretano fu scoverto da Dumas nel 1833 e non già da Jacksch, come molti erroneamente asseriscono, ed il Dumas l'ottenne trattando coll'ammoniaca il clorocarbonato di etile. L'uretano è l'etere etilico dell'acido carbamico $CO \begin{matrix} OC^2H^5 \\ Az\ H^2 \end{matrix}$ e deve quindi dirsi *carbamato di etile*.

Cahours ottenne l'uretano trattando coll'ammoniaca il carbonato di etile e Würtz l'ottenne più tardi ancora trattando col cloruro di cianogene l'alcool etilico. Finalmente Bunte lo prepara scaldando in tubi chiusi nitrato d'urea ed alcool, e si forma anco, se si fa agire direttamente l'acido isocianico sull'alcool.

È una sostanza bianca, che cristallizza in begli *aghi* bianchi, o in *lamelle*, di odore soave, che ricorda quello del cloroformio, di sapore fresco. È solubilissimo nell'acqua, nell'alcool e nell'etere e la soluzione è perfettamente neutra e non s'intorbida col nitrato di argento. Fonde tra 48° e 49° c. e bolle a 180° c. secondo Würtz, a 184° c. secondo Cloez; s'è secco non si scompone, mas'è umido si scompone, dando ammoniaca.

L'uretano trattato con ammoniaca si trasforma in urea; trattato con potassa si decompone dando carbonato di potassio, ammoniaca ed alcool.

Fu per l'azione sull'organismo studiato per la prima volta da Schmiedeberg nel 1884 e trovato di azione ipnotica, quindi introdotto in terapeutica.

L'uretano di cui parliamo, come si vede dalla formola chimica, è l'etiluretano, ed i chimici chiamano *uretani* tutti gli eteri dell'acido carbamico. Gli altri uretani furono studiati biologicamente da Hübner e Sticker, i quali trovarono, che il metiluretano e l'etilidenuretano siano inattivi; il cloraluretano sia un buono ipnotico, ma non abbia alcun vantaggio sull'etiluretano.

Azione biologica; nosografismo. — L'uretano è ben tollerato, quando si somministri per ingestione o per la via del retto, in forma di clistere, specialmente se vi si unisce un correttivo. Non pare però si possa somministrare impunemente per injezione ipodermica, per l'azione locale irritante. Coze in verità crede che si possa injettare sotto la cute senza

inconvenienti: Rottebiller lo ha usato ed assicura, che non si abbia neppure dolore; ma molti altri hanno avuto delle intolleranze locali, analoghe a quelle, che dà il cloralio idrato (Huchard) ed Eloy ha veduto determinare anco l'escara. Come pel cloralio idrato però l'azione generale viene rapidamente dopo la somministrazione per la via digestiva, per cui non si sente il bisogno dell'injezione ipodermica. Secondo Eloy infatti la sonnolenza comincia ad aversi già nell'uomo un quarto d'ora dopo la somministrazione dell'uretano; secondo altri dopo soli 10 minuti.

L'azione dell'uretano s'inizia dopo un corto periodo di eccitamento, al quale tien dietro la sonnolenza ed il sonno deciso (Coze). Secondo Schmiedeberg, usandolo in soluzione acquosa (10 a 25 $^0/_0$) ha trovato, che soli 20 a 30 millig. davano forte azione ipnotica nelle rane e che le stesse dosi erano capaci di determinare negli individui più piccoli abolizione dei movimenti volontarî, lasciando integri i movimenti riflessi. Somministrandone però una dose maggiore scompariscono ancora i movimenti riflessi ed, eccitati fortemente, si vede solo rendersi più attivi i movimenti respiratorî. Con dosi ancora maggiori (cg. 40 60) si arrestavano anco i movimenti respiratorî e l'animale sembrava morto: ma il cuore seguiva a pulsare con energia e dopo 36 o 48 ore l'animale si rimetteva completamente.

Anco sui mammiferi e sugli uccelli Schmiedeberg ottenne gli stessi risultati e l'azione s'iniziò coll'abbassamento delle funzioni cerebrali. Nei conigli si ha un sonno con vero stato catalettico con g. 1 e la catalessia è ancora più pronunziata nei palombi, ai quali si sia somministrato g. 0,50 a g. 1 di uretano. Secondo Eloy, somministrando per injezione ipodermica nei conigli g. 0,60 a g. 0,75 per kg. di peso dell'animale, si ha diminuzione dell'eccitabilità della corteccia cerebrale, ma non è spenta la sensibilità e la percezione del dolore. Nello stesso animale con g. 1 a g. 1,25 per kg. di peso si ha sonno catalettico, che dura da 6 ad 8 ore. Nei cani però Schmiedeberg anche con g. 1,50 non ottenne sonno catalettico e solo ebbe sonnolenza.

Con dosi anco più forti (g. 3, in un coniglio) ottenne forte azione narcotica con abolizione della coscienza, della sensibilità e del movimento volontario e riflesso. Persistono però i movimenti respiratorî, divenendo anzi più frequenti e più energici, e i movimenti cardiaci rimangono normali.

Il sonno provocato dall'uretano, secondo che hanno osservato tutti gli sperimentatori, rassomiglia molto al naturale, è tranquillo e non si accompagna con disordini cardiaci o respiratorî, e si dissipa senza lasciar pesantezza di testa o disordini digestivi. Secondo Coze durante il breve eccitamento, che precede il sonno, si avrebbe maggiore frequenza delle sistoli cardiache e dei movimenti respiratorî: durante il sonno poi si avrebbe leggero rallentamento del cuore e della respirazione. Secondo

Huchard la pupilla si restringe, ma secondo Eloy l'azione miatica è molto incostante. Anrep ha constatato, che, durante l'azione ipnotica, diminuisce l'eccitabilità dei centri motori corticali del cervello e secondo Huchard, Eloy, Coze, ecc., si ha anco abbassamento di temperatura. Ughi ha trovato, che la temperatura rettale si possa abbassare di 1° a 3° c. Finalmente Eloy ha notato dilatazione dei vasi sanguigni dell' orecchio del coniglio durante l' azione ipnotica dell' uretano, per cui ritiene, che abbia anco azione sui nervi vaso-motori. Riegel poi ha osservato, che l' uretano spiega azione diuretica, per la quale l'orina poteva essere segregata sino al doppio del normale; ma il suo peso specifico diminuisce della metà.

Il sonno d'ordinario viene dopo 10 a 15 minuti (Kraepelin) e l' uretano è un ipnotico certamente molto innocuo, tanto che g. 9, dati per injezione ipodermica ad un coniglio, non sono stati sufficienti ad ucciderlo. Jacksch ha trovato, che nei suoi malati cominciava ad essere attivo solo alla dose di g. 1; ma Riegel per ottenere il sonno ha dovuto spingere la dose a 3 e 4 g. e vide che riesce certamente ipnotico solo quando l'insonnia dipenda da eccitamento cerebrale, per cui lo crede più un narcotico, che un ipnotico vero. Ma senza entrare nella parte terapeutica, Ughi lo ha trovato nell' uomo di azione ipnotica molto incostante, per cui crede non possa sostituire il cloralio, malgrado non abbia azione deprimente sulla circolazione del sangue. Come ipnotico l' uretano rimane indietro ancora alla paraldeide.

Le dosi tossiche dànno abolizione della coscienza, e del potere riflettore del midollo spinale, riduzione e debolezza delle respirazioni e dei movimenti cardiaci, potente e progressivo abbassamento di temperatura e morte per asfissia. Anrep determinò le seguenti dosi tossiche minime: g. 0,04 per una rana; g. 7 per kg. di peso nei conigli; g. 5 per kg. di peso nei cani.

Sede e natura di azione. — Come si può rilevare facilmente dal nosografismo di azione, l'uretano agisce prima sui centri cerebrali e quindi sui centri spinali, rispettando il bulbo. È ad azione tossica mortale, che agisce anco sul bulbo e determina la morte per asfissia. L'uretano prima di tutto attacca i centri della percezione, per cui mancano i movimenti volontarî provocati e abbassa sino ad abolire affatto l' eccitabilità dei centri motori corticali del cervello. Non crediamo però, che debba dirsi vero narcotico, esso nello stesso tempo è ipnotico, sebbene sui cani, e specialmente poi sull'uomo, riesca più stupefacente, che vero ipnotico. Crediamo poi, che agisca non solo sull'eccitabilità dei centri motori corticali, ma in generale su tutti i centri motori cerebrali, per cui i fatti cataletttici, che si hanno durante il sonno e il rilasciamento muscolare, che precede l'anestesia. Durante l'azione paralizzante, che si spiega poi sui centri spinali, pare ecciti leggermente i centri bulbari e più quelli della circolazione, che quelli della respirazione, per cui l'aumento della pressione sanguigna e la dilatazione dei vasi sanguigni periferici.

L'abbassamento considerevole della temperatura secondo Ughi dipende dall'abolizione delle funzioni nerveo-muscolari e forse contribuirà anco la maggiore dispersione di calorico, per la dilatazione dei vasi sanguigni periferici. Il Coze poi ha trovato, esaminando i gas del sangue, che durante l'azione dell'uretano, vi si contenga maggiore quantità di ossigeno, e si domanda, se ciò non dipenda da minore ossidazione del sistema nervoso. Nello stesso tempo l'Ughi ha dimostrato, che durante l'azione dell'uretano si elimina minore quantità di anidride carbonica, che nello stato normale. Essendo integra la respirazione, egli pensa, che ciò dipenda, come l'abbassamento di temperatura, dall'abolizione delle funzioni nerveo-muscolari.

Sostanze antagoniste. — Il Coze trovò, che vi era uno antagonismo tra l'azione della stricnina e quella dell'uretano. Somministrando mg. 3. 4 ed anco 5 di stricnina ad un animale, e dando poi 3, 4 a 6 g. di uretano, si ha solamente un leggero rilasciamento muscolare. Nello stesso anno (1886) Anrep vide, che l'uretano vince completamente il tetano stricnico provocato da dosi non tossiche nella rana. Dando poi l'uretano a dose ipnotica prima della stricnina, le convulsioni vengono solo ritardate; somministrato a dose capace di determinare risoluzione muscolare non si ha tetano. Dando contemporaneamente le due sostanze, predomina l'azione dell'una o dell'altra secondo le dosi; ma non si evita, nè si ritarda l'esito fatale. Nei cani è capace di ritardare le convulsioni, ma non di salvare la vita.

L' uretano si comporta colla picrotossina, come colla stricnina.

Dopo l'azione della nicotina l'uretano non giova a nulla; dopo l'azione dell'uretano invece la nicotina non produce crampi, nè contrazioni fibbrillari, per cui crede, che l' uretano paralizzi le terminazioni periferiche dei nervi motori.

L'uretano è anco capace di sopprimere i crampi prodotti dalla resorcina, ma non ha influenza sull'esito fatale delle dosi tossiche.

Anrep conchiude quindi, che l'uretano sia un buono antispasmodico nelle convulsioni provocate dai veleni, e che sia preferibile all'idrato di cloralio, perchè non ha azione sul cuore.

Applicazioni terapiche. — Dopo gli studî di Schmiedeberg, l' uretano fu introdotto in terapeutica ed incontrò subito molto favore, ma il suo uso piuttosto esteso durò solamente un paio di anni e poi mano mano si è andato smettendo. Lo sperimento fisiologico in verità ce lo raccomandava come ipnotico molto innocuo e che non modifica l' azione del cuore e della respirazione, nè lascia alcuno degl' inconvenienti, che suol dare la morfina, come i disordini cerebrali e i gastro-enterici, l'abitudine al medicamento, ecc., ma lo stesso esperimento fisiologico ci aveva avertiti, che l'azione ipnotica è molto leggera. Quando si pensa quindi, che la paraldeide non ha l' azione deprimente sulla circolazione, che ha il

cloralio, nè gl' inconvenienti del sonno morfinico, mentre spiega azione ipnotica certamente più intensa, che l'uretano, si comprende come l'uso dell' uretano come ipnotico non doveva rimanere, che molto limitato. Non per tanto noi crediamo, che non debba cancellarsi dalla terapeutica, poichè è indubitato, che spesso gl' ipnotici non rispondono egualmente bene in tutti gli individui e spesso esso potrebbe darci un sonno calmo e ristoratore, quando altri ipnotici fossero venuti meno.

Pare poi che vi siano delle circostanze morbose, in cui l'uretano risponda veramente bene, come nell' insonnio puramente nervoso e, senza dubbio, riesce nella terapia infantile un ipnotico sicuro ed innocentissimo. Jacksch specialmente lo ha trovato utilissimo nei bambini come ipnotico e pare non vi siano state serie osservazioni in contrario.

Jacksch lo trovò prezioso anco nel *delirio alcoolico* e nelle *crisi maniache*, ma non tutti gli osservatori si accordano con lui. Hübner e Sticker infatti lo trovarono inefficace nel *delirio alcoolico acuto* e nelle psicopatie poi ha dato dei risultati molto differenti. Mairet e Combemale lo riscontarono di azione poco energica nella *mania* e nella *follia da persecuzione;* ma lo trovarono utilissimo nella *lipemania.* Nella *demenza semplice* lo videro efficace solamente quando doveva sedare una moderata agitazione, completamente inefficace poi nella *demenza senile* e *paralitica.* Essi però si accordano completamente con Jacksch nell'ammettere l'innocuità dell'uretano, e che il sonno da esso provocato sia affatto simile al normale, per cui credono, che debba essere completamente sostituito al cloralio, all'oppio, alla morfina, ecc. come ipnotico nelle alienazioni mentali. Kraepelin lo ha trovato inferiore alla paraldeide per l'intensità di azione e utile specialmente nella *melanconia;* nel periodo di *eccitazione della paralisi generale* lo trovò utile solamente a forti dosi (g. 4-5).

Otto e W. Koenig lo hanno sperimentato sugli alienati e sugli epilettici, usandolo da 2 a 8 g. secondo i casi. Lo hanno trovato di azione incerta nel *periodo di eccitamento* delle paralisi generali, molto più utile nello *stato di depressione* poco intensa, e *d'ansietà degli epilettici*, da g. 2 a 4. Lo hanno trovato inoltre utilissimo nello stato di *eccitazione dei fanciulli idioti*, i quali sembra tollerino molto bene le alte dosi, mentre negli altri infermi non bisogna cominciare mai colle forti dosi, per non avere intolleranze gastriche. Il Sighicelli poi, nel manicomio di Ferrara, ha ottenuto risultati negativi negli *idioti* e nelle *isteriche*, ma favorevoli negli *epilettici*, quasi negativi nei *lipemaniaci*, inconstanti nei *dementi.* I migliori risultati li ha dati nei *maniaci.* Vakulovsky è quello, che ha ottenuto i peggiori risultati, per cui protesta contro questo ipnotico. Lo ha usato in 4 casi; uno di delirio *alcoolico*, uno di *cancro dello stomaco,* uno di *reumatismo* ed uno *d'insonnio* e gl'infermi hanno avuto grande malessere. Una donna ebbe nausea, cefalea, riduzione del polso, niente sonno.

L'uretano ha fatto buona prova come ipnotico nei *cardiaci*. Jacksch lo trovò efficacissimo ipnotico in infermi con *insufficienze valvolari, degenerazione grossa del miocardio,* come calmante nel periodo di asistolia. Saundby di Birmingham ha ottenuto tranquillissimo sonno in cardiaci gravi, con piccole dosi (cg. 13). Huchard lo ha trovato utilissimo in molti casi di *malattia di Hogdson* con *angina di petto, malattia di Basedow* con *insufficienza aortica, nefrite parenchimale* ed *interstiziale, ipertrofia di cuore*. Non ebbe mai ad osservare accidenti secondarî dispiacevoli. Eloy lo trovò utilissimo per calmare l'*agripnia* dei cardiaci.

Come *anodino* l'uretano ha fatto cattiva prova. Tutti gli osservatori sono di accordo e se non lo dicono assolutamente inefficace, tutti convengono, che non possa preferirsi alla morfina. Qualunque siasi la natura del dolore, sia provocato da *flogosi* o da *neoplasie*, o si tratti di *coliche* o di *nevralgie*, rimane sempre molto indietro alla morfina; la sua azione è molto debole.

È stato usato ancora come *antispasmodico* e Coze anzi lo consigliava in tutti gli *stati convulsivi* e nel *tetano;* ma ha fatto piuttosto cattiva prova. Così contro la *tosse dei tisici* non ha risposto che meschinamente e lo stesso Jacksch dice, che non calma la tosse, nè dei *tisici,* nè degli affetti da *bronchite*. Neanco contro il tetano stricnico crediamo, che meriti di essere usato, anco perchè abbiamo la paraldeide di azione quasi sicura.

Posologia e Farmacopea. — L'uretano è stato adoperato da 2 ad 8 g., in più volte. Nel più dei casi però per ottenere l'azione ipnotica sono sufficienti 2 a 4 gr., presi in una volta e non è che in casi speciali, che bisogna elevare la dose, come si è detto più innanzi. Jacksch trovò, che alla dose di g. 1 cominciava a spiegare azione ipnotica, una dose minore rimaneva inattiva. Le dosi molto spinte danno intolleranza per parte del tubo gastro-enterico. Eloy dice, che da g. 1 a 2 riesce sedativo; da g. 3 a 5 riesce ipnotico.

La via di assorbimento da preferirsi è la digestiva, giacchè si assorbe rapidamente e dopo 10 a 15 minuti si ha già l'azione generale. Quelli che l'hanno usato per iniezione ipodermica non hanno ottenuto l'azione generale, che dopo 15 minuti. Malgrado che molti abbiano asserito, che le injezioni ipodermiche non arrecano neppure dolore, i più assicurano che dia fatti locali e che riesca quindi intollerato. Anrep poi afferma che la più comoda sua applicazione come antispasmodico, sia pel retto da 8 a 12 g., nell'adulto.

I bambini ed i fanciulli lo tollerano molto bene, ma nei bambini sono sufficienti soli g., 0,50 al giorno per avere l'azione ipnotica.

Malgrado poi che Jacksch lo abbia sempre somministrato per la via digestiva in soluzione, senza correttivi, in bolo nell'ostia o in confetti, è

utile, per assicurare la tolleranza, scioglierlo nell'acqua ed aggiungervi uno sciroppo aromatico od un'emulsione di gomma. Sarebbe per es. una buona formola la seguente:

P. Uretano , ... gram. 3
Acqua » 100
Sciroppo di scorza di arancia » 25

Da prendersi in una volta.

Altre buone prescrizioni sono le seguenti:

Uretano gram. 20
Acqua distillata » 100

Da prendersi 3 a 4 cucchiarini da caffè alla sera, in una tazza d'infuso di foglie di arancio (Huchard).

Uretano grm. 20
Acqua distillata di tiglio » 20
Acqua di fiori d'arancio » 20
Sciroppo semplice » 20

Se ne somministra una cucchiaiata ogni 2 ore ai bambini per calmare l' eccitazioni febbrili (Huchard).

Bibliografia. — Dumas, *Ann. de Chim. et de Phys.* t. 54, 1833. — Cahours, *Comptes rendus de l'Ac. des sci.*, tom. 21. — Wurtz, *Journ. de Pharm. et de Chim.* t. XX. — Bunte, *Bull. Soc. Chim.* t. XIII. pag. 237, 1870. — D. Vitali, *Di alcune esperienze di corso per riconoscere l'Uretano.* Riv. ital. di Terapia e d'Igiene, 1887, pag. 315. — Jacksch, *Urethan, ein neues Hypnoticum. Wiener mediz.* Blatter. 1885. — H. Huchard, *Propriétés hypnotiques de l'huréthane,* Société de Thérap. 27 janvier, 1886. — Sticker, *Das Urethan als Hypnoticum.* Deutsche med. Woch. n.° 48, 1885. — A. Mairet e Combemale, *Recherches sur l'action thérapeutique de l'huréthane,* Academ. des scienc. 5 avril, 1886. — Eloy, *Un nouvel hypnotique, l'ethyluréthane.* Union méd. 14-16 mars, 1886. — Coze, *Recherches sur l'action physiologique de l'uréthane et sur les propriétés comme antagoniste fonctionnel de la strychnine,* Bull. gén. de Thér. 30 avril, 1886. — G. Jacquemin, *Sur l'uréthane au point de vue chimique,* Acad. des sciences, juillet, 1886. — N. Vakulovsky, *De l'action thérapeutique de l'uréthane,* Russkaia méd. 20 fev. 1886. — R. Otto et W. Koenig, *Beiträge zur Wirkung des Urethan bei Geisteskranken.* Centralblatt für Nervenheilkunde, 1886. — Hans Rottenbiller, *Zur Wirkung des Urethan bei subcutaner Anweudung.* Central. f. Nerveuhei, 1886. — Hübner e Sticker, *Zur hypnotischen Wirkung Urethane,* Deutsche med. Woch. n.° 14, pag. 236, 1886. — Anrep, *Urethan bei intoxicationen mit strychnin und einigen anderen Krämpfe erregenden Mitteln.* St. Petersb. med. Wochenschrift, 36 und 37, 1886. — E. Ughi, *Sull'azione dell'uretano,* Ann. di chimica e di farmac. Aprile, 1886.

RIMEDII DELLA SERIE AROMATICA

dei professori P. ALBERTONI in Bologna
ed E. MARAGLIANO in Genova

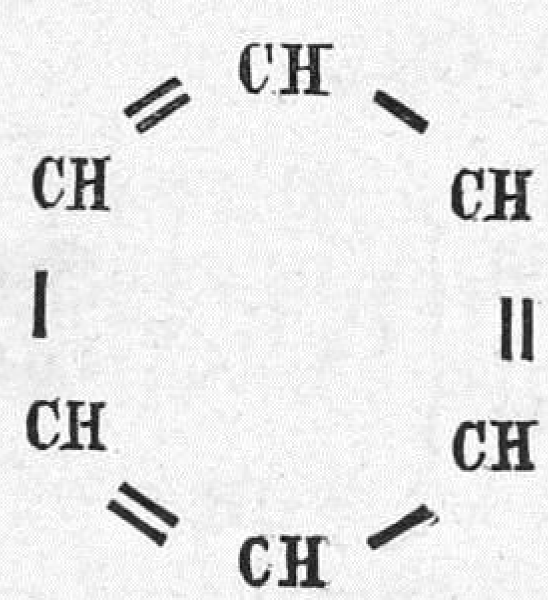
I.

GENERALITÀ

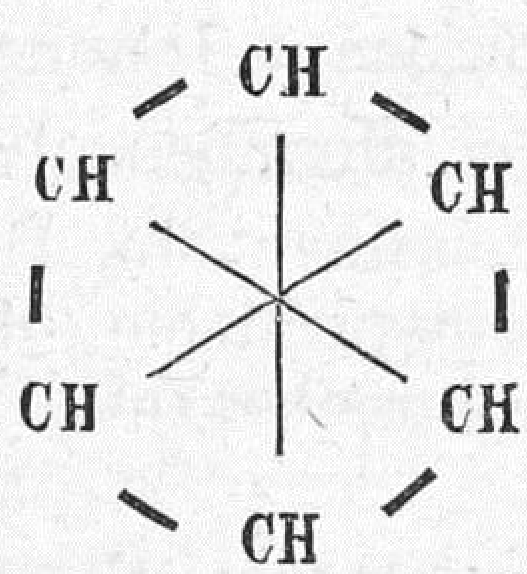
del Prof. P. Albertoni.

Tutti i composti della serie aromatica si considerano derivati dal Benzolo $C_6 H_6$, perchè a tutti è comune un tale aggruppamento atomico. Per il benzolo si può ammettere che i sei atomi di carbonio siano combinati fra loro, o in maniera che ogni atomo di carbonio si unisca con due altri e alternativamente per semplice e doppio legame, oppure ogni atomo di carbonio può essere legato a tre altri.

In ogni atomo di carbonio resta così libera solo un'affinità, che viene saturata dall'H e si ha il *Benzolo:*



oppure



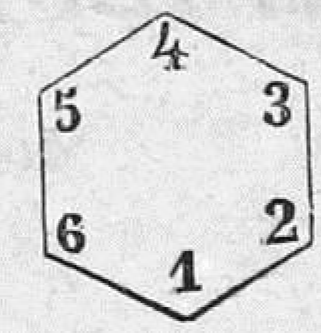
Mediante la sostituzione di quest'idrogeni con vari radicali o collegamento con altri anelli benzinici si ha l'infinita serie dei corpi aromatici.

Sostituendo ad uno o più di questi atomi d'idrogeno, uno o più radicali metile CH_3, etile CH_2-CH_3 ecc. equivalenti, si ottengono gli *omologhi del benzolo.*

La sostituzione dell'idrogeno mediante radicali idrossili OH dà luogo alla formazione di alcool particolari ai corpi aromatici, chiamati *Fenoli.* Se gli atomi d'idrogeno sono sostituiti da CHO si hanno le *aldeidi* e gli *acidi aromatici,* se la sostituzione è fatta da CO OH.

Tutti i monoderivati del benzolo, cioè quelli in cui un atomo d'idrogeno del benzolo è sostituito da qualsiasi altro gruppo o elemento, non possono esistere che in una sola forma isomera; e così pure quei derivati in cui cinque o tutti i sei atomi di H sono sostituiti dallo stesso elemento o gruppo. Ma quelli invece in cui due atomi di H sono sosti-

tuiti dallo stesso elemento o gruppo danno *tre isomeri*. Si distinguono colla denominazione *orto* quei derivati del benzolo in cui sono sostituiti due atomi di H vicini fra loro, ad es. 1,2; 2,3 ecc.



quelli in cui i due atomi d'idrogeno sostituiti sono separati da un gruppo CH, ad es. 1,3; 3,5 ecc. si chiamano *meta*, e *para* quei prodotti di sostituzione separati fra loro da due gruppi CH, cioè 1,4.

I medicamenti recenti della serie aromatica possono venire sistematicamente ordinati come segue.

1. Benzolo $C_6\ H_6$
2. Xilolo (Dimetilbenzolo) $C_6\ H_4 < {CH_3 \atop CH_3}$
3. Fenolo $C_6\ H_5\ OH$.

Suoi derivati.

4. Acidi ${orto \atop para}$fenolsulfonico $OH\ C_6\ H_4\ SO_3H$
5. Acetanilide (Antifebrina) $C_6\ H_5\ NH\ CH_3\ CO$.
6. Acetafenetidina o Fenacetina $C_6\ H_4 < {OC_2H_5 \atop NH\ CH_3CO}$
7. Acetofenone o Ipnone $C_6H_5\ CO\ CH_3$.

I tre isomeri diossibenzoli:

8. Orto-diossibenzolo, Pirocatechina
9. Meta-diossibenzolo, Resorcina . .
10. Para-diossibenzolo, Idrochinone

$\left.\right\}\ C_6\ H_4 < {OH \atop OH}$

11. Triossibenzolo, Pirogallolo $C_6\ H_3 \begin{matrix} / OH \\ - OH \\ \backslash OH \end{matrix}$
12. Acido benzoico $C_6\ H_5\ COOH$.
13. Sulfinide benzoica o Saccarina $C_6\ H_4 < {CO \atop SO_2} > NH$
14. Acido ortoossibenzoico, Acido salicilico $C_6\ H_4 < {OH^1 \atop COOH_2}$
15. Acido ossitoluilico, Acido cresotinico $C_6\ H_3\ (CH_3)\ {OH \atop COOH}$
16. Metil. propil. fenolo, Timolo $C_6\ H_3 \begin{matrix} / OH \\ - CH_3 \\ \backslash C_3H_7 \end{matrix}$
17. Naftalina $C_{10}\ H_8$.
18. Naftolo $C_{10}\ H_7\ OH$.
19. Acido α ossinaftoico $C_{10}\ H_6 < {OH \atop COOH}$

Eteri dei fenoli.

20. Etere fenilsalicilico, Salolo $C_6 H_4 <^{OH}_{COOC_6H_5}$

21. Etere β Naftilsalicilico, Naftolo o Betolo $C_6 H_4 <^{OH}_{COOC_{10}H_7}$

22. Crisarobina $C_{30} H_{20} O_7$, Acido crisofanico, Antrarobina.

Molti di questi corpi della serie aromatica, si ricavano dal carbon fossile, che rimane sempre ed in ogni senso una grande sorgente di forza, di ricchezza e di salute.

È dal così detto *catrame di carbon fossile*, il quale resta quando si prepara il gas illuminante, che si estraggono i più importanti corpi della serie aromatica usati in terapia. Mediante la distillazione frazionata di detto catrame si separa:

1.° alla temperatura di circa 170° Centigr. *l' olio leggero di catrame*, che galleggia sull'acqua ed è costituito da *Benzolo* e suoi omologhi (toluolo, xilolo);

2.° fra 180°-220° Centigr. passa *l'olio pesante di catrame*, che nell'acqua va al fondo ed è costituito sopra tutto da *Fenolo, Cresolo,* basi volatili, anilina, basi piridiche e *Naftalina*;

3.° restano degli idrocarburi che passano solamente a temperature ancora più alte, fra i quali merita di essere ricordato l'*Antracene*, che è la sostanza madre della Crisarobina.

Le essenze ed altri prodotti aromatici si formano nel regno vegetale e pochi di essi anche negli animali per processi di putrefazione degli albuminoidi (fenolo, cresolo, indolo).

I corpi sopra ricordati hanno di comune come l'origine chimica, così anche alcune fondamentali proprietà fisiologiche, cioè *l' azione venefica sul protoplasma*, di cui distruggono la contrattilità, *veleni protoplasmatici*, e *l'azione elettiva prevalente sui centri nervosi*. Sono *antisettici* ed *antipiretici* energici. Si modificano nell' organismo animale per processi d'ossidazione, di sintesi e decomposizione.

La proprietà, che merita una speciale considerazione nel loro uso è l'*antisettica*. Dobbiamo quindi fermarci un po' a lungo su quest'argomento.

Oggidì si chiamano indifferentemente *antisettici* o *disinfettanti* quegli agenti che valgono ad impedire od arrestare i processi di fermentazione e di putrefazione ed a distruggere o rendere innocui dei prodotti nocivi alla salute e capaci di generare malattie per lo più di natura specifica e dette infettive. Veramente si dovrebbe fare differenza fra *disinfettanti propriamente detti*, che sarebbero quei mezzi atti a distruggere completamente tanto i microrganismi già sviluppati, che le loro spore, e *antisettici*, quelli che semplicemente possono impedirne lo sviluppo. Ma per lo più è questione di dose e quei medicamenti che impediscono lo sviluppo di bacterî in un liquido, a dosi maggiori ne distruggono anche la capacità di moltiplicarsi, una volta che con essi venga inoculato un liquido adatto alloro sviluppo.

I *a*		I *b*		II *a*		II *b*		III *a*	
Lo sviluppo dei bacterii derivati dal brodo e coltivati nel brodo fresco viene in diluzione di:		I germi dei bacterii introdotti sono in diluzione di:		I bacterii in pieno sviluppo nel brodo sono in diluzione di:		I germi dei bacterii così immobilizzati sono in diluzione di:		Lo sviluppo spontaneo dei bacterii in brodo bollito ed abbandonato all'aria libera viene in diluzione di:	
1 : 25520	1 : 50250	1 : 10250	1 : 12750	1 : 5805	1 : 6500	1 : 1250	1 : 5250	1 : 10250	1 : 12750
1 : 30208	1 : 37649	1 : 4911	1 : 6824	1 : 22768	1 : 30205	1 : 431	1 : 460	1 : 2[illegible]881	1 : 34589
1 : 11135	1 : 13092	1 : 488	1 : 678	1 : 3720	1 : 4460	1 : 170	1 : 258	1 : 3149	1 : 4715
1 : 6448	1 : 8515	1 : 35	1 : 233	1 : 2009	1 : 4985	1 : 190	1 : 273	1 : 8515	1 : 12649
1 : 6308	1 : 7844	1 : 769	1 : 1912	1 : 2550	1 : 4050	1 : 336	1 : 550	1 : 13931	1 : 20875
1 : 5734	1 : 8020	1 : 205	1 : 306	1 : 2020	1 : 3353	1 : 116	1 : 205	1 : 5734	1 : 8020
1 : 5020	1 : 6687	—	1 : 2010	1 : 1548	1 : 2010	1 : 410	1 : 510	1 : 10020	1 : 20020
1 : 4268	1 : 5435	1 : 59	1 : 80	1 : 427	1 : 835	1 : 64	1 : 92	1 : 4268	1 : 4778
1 : 3358	1 : 5734	1 : 220	1 : 306	1 : 591	1 : 820	1 : 28	1 : 40	1 : 3353	1 : 5734
1 : 2867	1 : 4020	1 : 50	1 : 77	1 : 470	1 : 510	1 : 121	1 : 210	1 : 2877	1 : 4020
1 : 2860	1 : 3777	1 : 303	1 : 394	1 : 72	1 : 110	1 : 30	1 : 50	1 : 1343	1 : 1694
1 : 2005	1 : 3041	1 : 706	1 : 841	1 : 1001	1 : 1433	1 : 150	1 : 200	1 : 2005	1 : 3041
1 1340	1 : 2229	1 : 109	1 : 212	1 : 109	1 : 212	1 : 20	1 : 36	1 : 1340	1 : 2229
1 : 1003	1 : 1121	1 : 343	1 : 454	1 : 60	1 : 76	—	1 : 35	1 : 3003	1 : 6004
1 : 1001	1 : 1433	1 : 100	1 : 150	1 : 150	1 : 200	1 : 150	1 : 200	1 : 2005	1 : 3041
1 : 669	1 : 1002	1 : 22	1 : 42	1 : 22	1 : 42	1 : 2,66	1 : 4	1 : 402	1 : 502
1 : 90	1 : 112	—	1 : 0,8	1 : 212	1 : 134	—	1 : 0,8	—	—
1 : 62	1 : 77	—	1 : 14	1 : 48	1 : 69	—	1 : 12	1 : 30	1 : 43
1 : 21	1 : 35	1 : 4,4	1 : 8	1 : 4	1 : 6	—	1 : 1,18	1 : 11	1 : 21
1 : 14	1 : 20	—	1 : 2	1 : 116	1 : 205	—	1 : 5,83	1 : 20	1 : 29
—	1 : 30	—	—	—	—	—	—	—	—
impedito	non imp.	sterilizzati	non sterilizzati	uccisi	non ucc.	sterilizzati	non sterilizzati	impedito	non imp.

III *b*		IV *a*		IV *b*		Antisettici.
germi dei bacterii viluppati spontaneamente nel brodo bollito vengono in diluzione di:		Lo sviluppo spontaneo dei bacterii dell'acq. di carne cruda abbandonata all'aria libera viene in diluzione di:		I germi dei bacterii sviluppati spontaneamente nell'acqua di carne cruda vengono in diluzione di:		
1 : 6500	1 : 10250	1 : 7168	1 : 8358	1 : 2525	1 : 3358	mediante il sublimato corrosivo (1)
1 : 1008	1 : 1027	1 : 15606	1 : 23182	1 : 1061	1 : 1364	» il cloro (17)
1 : 109	1 : 134	1 : 286	1 : 519	1 : 153	1 : 286	» l'ipoclorito di calce . (9)
1 : 325	1 : 422	1 : 12649	1 : 16782	1 : 135	1 : 223	» l'acido solforoso . . (11)
1 : 493	1 : 603	1 : 5597	1 : 8375	1 : 875	1 : 1153	» il bromo (18)
1 : 306	1 : 420	1 : 3353	1 : 5734	1 : 72	1 : 116	» l'acido solforico . . (14)
1 : 510	1 : 724	1 : 2010	1 : 2867	3 : 843	1 : 919	» il iodio (19)
1 : 937	1 : 1244	1 : 6310	1 : 7535	1 : 478	1 : 584	» l'acetato di alluminio (3)
1 : 77	1 : 108	1 : 3353	1 : 5735	1 : 40	1 : 60	» l'olio di senape. . . (12)
1 : 50	1 : 77	I : 1439	1 : 2010	1 : 77	1 : 121	» l'acido benzoico . . (15)
1 : 35	1 : 50	1 : 2860	1 : 3777	1 : 35	1 : 50	» il borosalicilato sodico (4)
1 : 200	1 : 300	1 : 2005	1 : 3041	1 : 100	1 : 117	» l'acido picrico . . . (16)
1 : 109	1 : 212	1 : 1340	1 : 2229	1 : 20	1 : 36	» il timolo (10)
1 : 603	1 : 1003	1 : 1121	1 : 1677	1 : 343	1 : 450	» l'acido salicilico . . (2)
1 : 101	1 : 150	1 : 300	1 : 408	1 : 35	1 : 56	» il permang. potassa . (20)
1 : 22	1 : 42	1 : 502	1 : 669	—	1 : 10	» l'acido fenico . . . (8)
—	—	1 : 103	1 : 134	—	1 : 1,22	» il cloroformio . . . (7)
—	1 : 14	1 : 117	1 : 161	—	1 : 37	» il borace (5)
1 : 1,7	1 : 2,3	1 : 121	1 : 130	—	1 : 1,42	» l' alcole (6)
—	1 : 14	1 : 205	1 : 308	—	1 : 30	» olio di eucalipto . . (13)
—	—	—	1 : 13	—	—	» clorato di potassio . (21)
sterilizzati	non sterilizzati	impedito	non imp.	sterilizzati	non sterilizzati	

Altri distinguono in questi rimedî le qualità *asettiche*, intendendo con tale denominazione la capacità di prevenire la putrefazione prima che sia incominciata e di servire quindi alla profilassi della sepsis, e qualità *antisettiche*, cioè la capacità di arrestare la putrefazione già sviluppata.

Le sostanze organiche, sotto date condizioni d' umidità e di calore, e per l' influenza dell' aria, si decompongono e vanno in putrefazione. I prodotti, che in tale maniera si formano, sono molti; alcuni poco o nulla nocivi, altri dannosi. Anche date le più opportune condizioni, la putrefazione non si verifica senza l' intervento di particolari agenti, i quali sono fermenti organizzati (microrganismi) o fermenti chimici (enzimi).

Molte malattie si riproducono mediante un materiale, che si rigenera per effetto dello stesso processo morboso. Per ciascuna di esse venne quasi sempre scoperta la presenza d'uno speciale organismo patogenico. L'importanza patogenica di questi microrganismi non è ammessa da tutti, ma devesi ritenere che o sono essi stessi gli agenti patogenici, od hanno la capacità di generare il materiale morbigeno, sia un fermento di natura chimica od un alcaloide. Altamente interessanti sotto questo punto di vista sono i risultati di Brieger, il quale coltivando, ad es. il bacillo del tetano estrasse poi dal liquido di coltura un alcaloide (*tetanina*), che iniettato negli animali, produceva tutti i fenomeni del tetano. La determinazione degli agenti patogeni è, naturalmente, di molto interesse in riguardo alla disinfezione, perchè altrimenti manca un criterio sicuro alla stregua del quale giudicare l'attività dei disinfettanti.

Nello stato attuale delle nostre conoscenze crediamo che il valore degli antisettici debba desumersi dalla loro influenza;

1.° sull'attività dei virus e dei contagi;

2.° sulla vitalità dei microrganismi, sulla loro capacità di riproduzione e sul loro potere infettivo;

3.° sull'attività degli enzimi;

4.° sui prodotti alcaloidei, ptomaine, sulle amine, sugli acidi organici; sulle sostanze aromatiche, sui gas, che si formano nella putrefazione e decomposizione delle sostanze organiche.

Le maggiori e più rigorose ricerche scientifiche sono state fatte in base al criterio *bacterioscopico*. Sono antiche le esperienze dirette a stabilire se una data sostanza sia o no capace d' impedire la putrefazione di sostanze organiche. Solo però nel 1872, per opera d'alcuni studiosi inglesi, O' Nial, Dougal, Crace-Calvert, si comincia a vedere che la data d'apparizione dei protoorganismi nei liquidi putrescibili serve a misurare il valore degli antisettici. Un grande sviluppo ebbero in seguito queste esperienze per opera di Bucholtz, Jalan de la Croix, Khün e Haberkorn, Miquel, Sternberg, Koch, Rossbach, Wernich ed altri.

Riferiamo, come esempio, i risultati ottenuti da Jalan de la Croix sui bacteri che si sviluppano nella carne di bue. (Vedi *Prospetto risultati* a pag. 126 e 127).

L'attività dei varî medicamenti nell'impedire lo sviluppo dei bacteri e nel distruggerne la vitalità, varia secondo il liquido in cui vivono i bacteri e secondo la loro natura, fatto che merita la massima considerazione. Dovrebbe essere scopo della terapia, anche per riguardo agli antisettici d'andare in cerca di quelli dotati d'azione elettiva o specifica, verso i varî microrganismi patogeni.

Numerose esperienze possediamo anche intorno all'azione degli antisettici sugli *enzimi* o *fermenti non organizzati.* Per sè stessi questi enzimi, quando siano introdotti nel sangue, esercitano degli effetti notevolissimi. Albertoni ha dimostrato che la tripsina iniettata nelle vene, distrugge la coagulabilità del sangue, abbassa la pressione sanguigna, paralizza i centri nervosi. Lo stesso fatto venne trovato da Rossbach per la papajotina e da Salvioli per la diastasi.

In generale si è osservato che gli enzimi resistono agli antisettici assai più che i bacteri o fermenti organizzati, ed anzi alcune sostanze, attivissime sui bacteri, non hanno influenza sugli enzimi (calomelano, cloroformio); raramente si trova il fatto inverso. Gli enzimi resistono più ai disinfettanti fisiologici, che a quelli fisici e chimici.

Molti alcaloidi vennero trovati nelle materie in putrefazione, le ptomaine di Selmi. Esse possono formarsi anche in stati morbosi, come nel tifo (Selmi), nel cholera (Pouchet e Willierz), nel tetano (Brieger). Finora non esistono ricerche dirette a stabilire l' influenza dei disinfettanti su queste ptomaine, ad eccezione di uno studio recente di Brieger intorno alla maniera di comportarsi della cadaverina verso il jodoforme.

I prodotti finali della putrefazione sono varî gas, alcuni d'odore intenso. Sono pochi anni, ed ancora attualmente pel volgo, che le emanazioni di cattivo odore servivano a farci scoprire l'esistenza o no della putrefazione, e tutta la disinfezione consisteva nel combattere tali emanazioni. Anzi il più delle volte non si distruggevano neppure i gas e le sostanze volatili d'odore cattivo, ma semplicemente coi mezzi impiegati si rendevano insensibili all'olfatto, mascherandole mediante altre emanazioni odorose. Si è per un certo tempo creduto che i gas putridi fossero le materie più deleterie, ma ora si sa che alcuni di essi, come il CO_2, l'H per la quantità in cui si formano, riescono relativamente innocui; altri, come NH_3 e H_2S, sono dannosi se inspirati in grossa quantità. Gli antisettici applicati a tempo impediscono lo sviluppo di questi gas, che sono gli ultimi a nascere, oppure li assorbono (carbone, ecc.), li fissano (ammoniaca) e decompongono.

II.

BENZOLO, (C^6 H^6).

Farmacologia (del prof. P. Albertoni). — Liquido incoloro, di odore particolare, del peso specifico di 0,899 a 0°. Bolle a 80,5 e si solidifica a 0°, scioglie moltissimi corpi, resine, grassi, alcaloidi, fosforo, solfo, jodio, ecc. Si ottiene puro distillando una miscela di 1 p. acido benzoico e 3 p. calce spenta.

Il benzolo è molto venefico agli insetti ed ai vermi, per es. alle trichine, e su questa proprietà è fondata la sola applicazione terapeutica che esso abbia. Mosler lo ha usato nei majali affetti da trichina ed anche nell'uomo. Che possa uccidere le trichine nel tubo gastroenterico non vi ha a dubitare, ma non più in là. I mammiferi e l'uomo tollerano bene il benzolo per bocca fino ad 8 gr. per giorno. Bisogna somministrarne 8-10 c. c. in una sol volta per vedere tremori, convulsioni cloniche, respirazione irregolare, polso piccolo, frequente. Fatto inalare per lungo tempo all'uomo produce ronzìo d'orecchi, convulsioni, dispnea.

Il benzolo viene eliminato in parte inalterato, in parte si ossida lentamente nell'organismo. I prodotti che si formano sono: fenolo, idrochinone, pirocatechina; quindi cresce nelle orine l'acido solforico combinato (Nenki e Giacosa, Baumann ed Herter). Nencki e Sieber hanno pensato che potesse servire per misurare l'intensità dei processi d'ossidazione nell'organismo, perchè a condizioni uguali, nello stesso individuo, anche in un periodo di molti mesi, è la stessa quantità di benzolo, che viene ossidata e convertita in fenolo.

Applicazioni terapeutiche (del prof. E. Maragliano). — Le applicazioni terapeutiche del benzolo sono assai limitate e non hanno inspirato fiducia ai pratici.

Venne usato 1.° *A combattere le fermentazioni gastriche anormali*, colle molestie che le accompagnano e Nanuyn assicura di aver veduto con 20 gocce di questo farmaco scomparire i dolori epigastrici e perfino il vomito.

2.° *Come antiparassitario*. Contro le trichine e gli ossiuri da Mosler; contro le scabbie da Lambert e da Bacht.

3.° *Contro la tosse canina*. Nella quale si usa per inalazioni, facendo evaporare il benzolo nella camera dove sta l'infermo. I pratici Inglesi ne vantano i buoni effetti.

Formole - 1. — Benzolo di carbon fossile . gr. 1-2
Tuorlo d'ovo N. 1.
Acqua distillata. » 120.0

Emulsiona.
Per due clisteri, contro gli ossiuri. Mosler.

2. — Benzolo di carbon fossile . gr. 7.5
Succo di liquirizia . . . » 30.0
Mucillagine gommosa . . » 30.0
Acqua di menta » 120.0

Un cucchiaio da zuppa ogni 1-2 ore.
Nella trichiniasi. Mosler.

3. — Benzolo gr. 20.0
Sugna lavata » 30.0

Fa pomata.
Nella scabbia. Lambert.

III.

XILOLO, C_8H_{10}, DIMETILBENZOLO $C_6H_4<^{CH_3}_{CH_3}$

del prro. P. Albertoni.

È quella parte dell'olio leggero di catrame, che distilla da 136.^{0} a 139^0 centig. Liquido chiaro, trasparente, che rifrange molto la luce, ha odore e sapore di catrame.

Merita di essere ricordato solo per la raccomandazione che ne ha atto Zuelzer (1871) nel vajolo, quale mezzo atto a produrre una rapida coagulazione del contenuto delle pustole, per cui viene limitato il distacco della cute nello stadio della caduta delle croste ed i pericoli che vi sono inerenti. Oetvös (1887) lo ha esperimentato in 350 casi gravi, somministrandolo agli adulti in dose giornaliera di 2-3 gr. nel vino o con acque aromatiche (di menta, di canella), ed ai bambini nel vino di Malaga. Osservò che dopo 3-4 giorni migliorava lo stato generale del malato, il contenuto delle pustole si coagulava e seccava, senza formazione di cicatrici. Ma del resto lo xilolo non scongiura l'esito letale nelle forme gravi, non palesa effetti antisettici e antipiretici. Il medicamento è ben tollerato, senza disturbi dello stomaco; l'aria espirata ha odore di xilolo.

Nei bambini venne usata la seguente formola:

Formola 1. — Xilolo puro. 3.0
Acqua di menta peperita.
Acqua. ana 50.0
Sciroppo cinnamomo.
Mucillagine gommosa . . . ana 10.0
1 cucchiaio da zuppa ogni due ore. Svebisch.

IV.

FENOLO (Acido carbolico, acido fenico), $C^6 H^5 OH$.

Parte farmacologica

del prof. P. Albertoni.

a) **Generalità.** — Il *fenolo* o *carbolo*, acido carbolico od alcool fenico, puro cristallizza in grossi prismi incolori, d'odore particolare non gradevole, di sapore bruciante caustico, solubile in 15 p. d' acqua alla temperatura ordinaria e molto solubile nell'alcool, etere, glicerina, cloroformio, liscivio di soda. Fonde a 42° e distilla a 181°. Le soluzioni acquose allungate si colorano in violetto con percloruro di ferro, in rosso carmino con nitrato acido di mercurio e dànno un precipitato bianco coll'acqua di bromo.

Se si mescola il fenolo con poca acqua ed alcool resta liquido e per comodità di dispensarlo si conserva in questa forma nelle farmacie, sotto nome di « *acidum carbolicum liquefactum off.* ». L'acido fenico ordinario *acidum carbolicum crudum* è un liquido gialliccio o giallo-bruno, chiaro, d'odore disaggradevole, poco solubile nell'acqua. Il fenolo del commercio si ricava in gran parte dal catrame di carbon fossile.

b) **Azioni elementari.** — Il fenolo non esercita la stessa influenza su tutti i protoorganismi. È assai attivo su alcuni di essi, inattivo su altri. Anzi, come ha riconosciuto Nägeli, vi sono schizomiceti che si sviluppano in soluzioni di fenolo, tanto da potersi esse considerare un liquido nutritivo pei medesimi. Non fa meraviglia, quindi, se alcuni chirurghi hanno veduto svilupparsi dei bacteri su piaghe trattate con acido fenico. Bucholtz e varî altri autori hanno dimostrato che l' acido fenico uccide i bacteri della putrefazione anche in soluzione dell'1: 200, ma per spegnere la loro capacità di moltiplicazione occorre una soluzione di 1 : 25.

La putrefazione dell'orina è completamente impedita dall' acido fenico in proporzione di 1-1½ per 100. La putrefazione della carne, secondo le esperienze di Wernich, viene impedita quando l'acido fenico si trova nel rapporto del 2 per 100 della massa, e la putrefazione del sangue nel rapporto dell' 11 per 100. Queste differenze, assai interessanti a conoscersi per la pratica della disinfezione, devono stare in rapporto col grado d'umidità e colla temperatura dell'ambiente, colla quantità di albuminoidi, di gelatina, d'urea e di altre sostanze organiche, che si

trovano nel liquido; perchè tanto l'albumina che l'urea, la colla e altri corpi fissano con una certa tenacità il fenolo. E secondo Bill esso si comporta in maniera diversa rispetto l'albumina putrefatta e la normale. Mentre mescolato a questa si può ancora riconoscere chimicamente per parecchie settimane, la reazione scompare bentosto coll'albumina putrefatta, purchè non vi sia aggiunto in quantità straordinaria.

Rosenbach trovò che la marcia viene resa sicuramente inattiva mediante l'aggiunta del 5 % d'acido fenico. Il virus carbonchioso diventa inattivo, se sottoposto per mezz'ora all'azione di soluzioni d'acido fenico all'1 %. Orth distrugge il contagio dell'eresipela con soluzioni di fenolo 2 %. Occorrono 5 centigr. di fenolo per un c. c. di escreato tubercolare per neutralizzare sicuramente i bacilli ed impedire che l'innesto di questo sputo nella cavia dia la tubercolosi (Sormanni). Il sublimato è il più potente veleno pel bacillo del cholera, ma non è adatto a sterilizzare il bacillo virgola ne' suoi ambienti naturali (scariche alvine e vomito) e van Ermengem ritiene che la soluzione d'acido fenico al 5 % sia il miglior mezzo disinfettante, qualora venga usato in proporzione di 1:3 rispetto alla materia da disinfettare e l'azione duri almeno 24 ore. I risultati del comitato americano per lo studio dei disinfettanti furono che soluzioni acquose all'1 % distruggono sicuramente la velenosità delle sostanze settiche e purulenti, dei bacilli tubercolari e del cholera dei polli, dopo un'azione prolungata di molte ore. Soluzioni acquose al 2 % rendono inattivo il vaccino ed il moccio, ma è dubbioso se uccidano il virus vajoloso. Soluzioni al 5 % uccidono le spore del carbonchio in 24 ore. Soluzioni del 5, 6 e 10 % non bastano per rendere i germi della carne incapaci di proliferare.

Il fenolo gassoso o nebulizzato non si presta molto per disinfettare l'aria degli ambienti; per il suolo e per le pareti delle stanze occorrono sempre soluzioni al 5 %.

Attivissimo è il fenolo sulla contrattilità del protoplasma, che costituisce le cellule degli organismi animali. Soluzioni di 1 in 800 e di 1 in 1300 paralizzano i movimenti delle ciglia vibratili e dei leucociti, che ricompajono lavando via l'acido fenico. La limitazione della suppurazione deve stare in parte in rapporto con questa azione, per cui è impedita la diapedesi dei leucociti.

Soluzioni di fenolo al 5 % coagulano l'albumina d'uovo, la globulina, la gelatina, il latte, il sangue; soluzioni del 3 % la intorbidano e solo quelle dell'1 % restano senza apparente effetto. Le fibre muscolari e nervose sono modificate nella loro struttura istologica da soluzioni del 4 % e ridotte a detrito. Si comprende quindi come il fenolo possa esercitare un'azione locale sui tessuti, variamente energica secondo la concentrazione.

Soluzioni del 5 % applicate sulla cute, e tanto più sulle mucose, vi

producono una macchia bianca, prima con bruciore, poi con diminuzione o perdita della sensibilità; mentre invece le parti confinanti sono rosse e iperestetiche. In sostanza o in soluzione molto concentrata, il fenolo riesce un vero caustico, che distrugge i tessuti e li rende del tutto insensibili.

Il fenolo viene assorbito facilmente per tutte le vie e si diffonde con rapidità in tutti i tessuti. Anche la cute intatta assorbe bene il fenolo, perchè è volatile e si hanno persino casi d' avvelenamento per applicazione estesa di fenolo alla pelle nella cura della scabbia.

c) **Dosaggio e tossicologia.** — Nell'uomo, piccole dosi, fino a mezzo gramma, in conveniente soluzione, sono benissimo tollerate, anche continuando l'uso per molto tempo. I bambini e le donne sono più sensibili; i bevitori meno e si stabilisce in essi facilmente l' abitudine. Le stesse funzioni dello stomaco non sono disturbate, perchè il fenolo a queste dosi non influenza la digestione peptica e meno l'intestinale, essendo già forse assorbito per intero nello stomaco. I disturbi gastrici probabilmente sono dovuti ad impurità. La sensibilità pel preparato, varia da individuo ad individuo. Dosi appena un po' maggiori delle tollerate producono varî disturbi. Il primo è un leggîero dolore di capo che dura 5, 10 minuti e si ripete ad ogni somministrazione del medicamento. I fenomeni del veneficio lieve sono: vertigini, peso e sbalordimento al capo, ottusità dei sensi, debolezza generale, sudore, polso fiacco, diminuzione della temperatura di qualche decimo di grado nel sano e d'alcuni gradi nel febbricitante. Il ristabilimento è in questi casi rapido e completo, sospendendo il medicamento. Non sembra che il fenolo produca mai un avvelenamento cronico. Oggidì l'avvelenamento per fenolo è frequentissimo a verificarsi per l'uso medico esteso della sostanza e per la facilità con cui si trova nelle mani di tutti, quale materiale di disinfezione. Un carattere molto peculiare del medesimo, è la rapidità straordinaria con cui si palesa e addirittura in tutta la sua intensità. La ragione sta nella volatilità e grande diffusibilità della sostanza.

Per esempio in un caso d'avvelenamento con 15 grm. Acid. carbol. liquefactum (100 p. acido carbolico + 10 acqua) che aveva prodotto la morte in 15 minuti, Bischoff trovò:

Nello stomaco e contenuto intestinale (242 gr.)	gr.	0,171	fenolo
» sangue (112 gr.)	»	0,025	»
» fegato (1480 gr.)	»	0,637	»
» reni (322 gr.).	»	0,203	»
» cuore (508 gr.)	»	0,186	»
» cervello(1445 gr.)	»	0,314	»
» orina (145 gr.)	»	0,01	»

Il fenolo ha dato avvelenamento grave applicato per le più differenti vie. Medici i quali stavano lavando lo stomaco, la pleura, una cavità cistica, una larga ferita, con soluzioni di fenolo, hanno veduto cadere il paziente senza coscienza sotto i loro occhi ed in preda a gravissimo avvelenamento. Bisognerà sempre essere molto guardinghi quando si tratti d'applicare o far passare grandi quantità di soluzioni di fenolo su estese superfici assorbenti. I fenomeni dell'avvelenamento grave sono, perdita di coscienza, paralisi generale di moto e di senso, pallore estremo del volto con sudore, labbra livide, cianotiche, pupille ristrette, cornea insensibile, respirazione lenta, roca, polso appena sensibile, frequente: temperatura abbassata fino a 34,5.^{0} L' orina può contenere albumina, cilindri jalini e grassi, cellule dell' epitelio renale, corpuscoli sanguigni e si può dare una vera emoglobinuria. Talvolta la morte è rapidissima, più raramente essa segue per collapso dopo un apparente ristabilimento con ritorno della coscienza. Lo stadio grave, pericoloso, dura poco e la guarigione riesce pronta e completa. La dose letale oscilla fra 8,5 e 60 grammi.

Le convulsioni sono eccezionali nell'uomo, costanti negli animali e dipendono dal midollo spinale (Giess). Le rane muoiono per gr. 0,2-0,3, i conigli per gr. 0,3-0,5, i gatti per gr. 0,5, i cani per gr. 2,5 di fenolo (Ummethun e Husemann). L' azione generale prevalente del fenolo è quella sul sistema nervoso. L'abbassamento della temperatura della pressione sanguigna, il rallentamento della respirazione dipendono essenzialmente dalla paralisi del sistema nerveo-muscolare. È vero che il fenolo abbassa la temperatura febbrile *diminuendo la produzione del calore*, però, per quanto abbiamo precedentemente detto sul meccanismo della sua azione, il collapso è facile e l'effetto fugace. Oggi non si potrebbero certo seguire i consigli di Desplats ed altri, che lo usano per combattere la febbre del tifo, della pneumonite, ecc.

d) **Eliminazione dall'organismo.** — Il fenolo nell'organismo non rimane come tale, ma vi subisce un processo di sintesi e d' ossidazione. Una parte si combina cogli acidi solforico e glicuronico. Le orine dei mammiferi ne contengono costantemente delle piccole quantità in questo stato di combinazione. Secondo la quantità di fenolo introdotto e di acido solforico, che esso trova nell'organismo per combinarvisi, varia la quantità di fenolo eliminato allo stato di etere. Siccome quest' etere è assai meno venefico del fenolo libero, così abbiamo qui un meccanismo di neutralizzazione naturale del veleno. La somministrazione di solfati nell'avvelenamento per fenolo è certo razionale. Una parte di fenolo, che varia da 42-70 $^0/_0$, si ossida nell' organismo in idrochinone, pirocatechina e resorcina, e, forse in parte, in acido ossalico e carbonico (Tauber, Schaffer). L'urina, quando si usa il fenolo, acquista molte volte una colorazione speciale verde-oliva o bruna, la quale veniva considerata come segno che

l'organismo era saturo del medesimo e quindi si sospendeva. Secondo Salkowski però non esiste un rapporto fra il grado della colorazione e la quantità di fenolo che le orine contengono ed il criterio non sarebbe attendibile. La colorazione dipenderebbe dall'idrochinone (Baumann e Preusse), che libero, in presenza di alcali, si colora in oscuro, o da prodotti d'ulteriore ossidazione dell'idrochinone, forse da sostanze umiche.

Quantunque volatile, non pare che il fenolo venga eliminato per il polmone: tracce se ne scoprono nella saliva (Hoppe-Seyler).

Parte Clinico-Terapeutica.

a) **Medicazione antisettica** (del dott. C. Pavesi). — L'acido fenico, benchè fosse già conosciuto in terapia, ha acquistato importanza ed il suo uso si è generalizzato, dopo che Lister ebbe introdotto in chirurgia il metodo antisettico di medicazione delle ferite.

Principale obbietto di questo metodo si è quello di proteggere le ferite dai microrganismi dell' aria, ai quali si deve la suppurazione e la putrefazione dei liquidi segregati dalle piaghe. Questo il Lister otteneva usando dell'acido fenico e col metodo di medicatura così detta occlusiva.

L'acido fenico veniva usato dal Lister in soluzioni di diversa concentrazione.

Una al 5 $^0/_0$ o forte per la disinfezione degli istrumenti e per lavare le piaghe quando sono gangrenose e di brutto aspetto.

Una soluzione al 2 $^1/_2$ per cento per lavare le ferite, disinfettare le mani del chirurgo e dei suoi assistenti.

Il Lister dava grande importanza a che l'ambiente che circondava l'ammalato, quando si scopriva una ferita, fosse, per quanto è possibile, privo di microorganismi. Credette di aver raggiunto lo scopo collo spray fenico, mercè cui il chirurgo opera in mezzo ad una nube di vapore fenico.

Oggi lo spray è quasi completamente abbandonato, ed è provato che il trattamento di una ferita può essere rigorosamente antisettico, senza che l'atmosfera sia carica di vapore fenicato. Sono le mani del chirurgo che creano esclusivamente il danno, quando non sono rigorosamente pulite.

Necessita quindi che le mani e gli abiti del chirurgo e di tutti coloro che avvicinano l'infermo siano pulite e disinfettate scrupolosamente.

Gli istrumenti, le spugne e tutto ciò che può occorrere al chirurgo è tenuto costantemente in soluzioni d' acido fenico o involte in un inviluppo impermeabile fuori del contatto dell'aria.

Terminata l'operazione la ferita viene avvolta in 7 od 8 strati di garza fenicata e fra l'ultimo ed il penultimo viene posto il mackintosh, il quale impedisce l'evaporazione dell'acido fenico e che i liquidi segregati dalla ferita vengano, dopo aver impregnata la garza, in contatto coll'aria e quindi coi microrganismi ch'essa contiene e cadano in putrefazione. La medicatura viene fissata con bende di garza fenicata.

Onde dar libero sfogo ai liquidi segregati in parti profonde, si usano i tubi a drenaggio.

Per proteggere la ferita contro l'azione irritante dell'agente antisettico il Lister provvide mercè il Silk protective.

Ad allacciare i vasi, per suturare le ferite, viene usato dal Lister il catgut.

La garza fenicata si prepara secondo il metodo di Paolo Brunns. Sciogliendo 400 grammi di coloformio finamente polverizzato in due litri d'alcool ed a questa soluzione aggiungendo 100 grammi d'acido fenico ed 80 grammi d'olio di ricino. In questo miscuglio si immerge della garza ordinaria, che poi si pone ad asciugare in luogo caldo e si conserva quindi in inviluppo impermeabile.

Il Silk è un sottile taffetà verde, il quale è ricoperto col seguente miscuglio: destrina 1 parte; amido polverizzato due parti; soluzione d'acido fenico al 5 $^0/_0$ 16 parti.

Mackintosh. È una stoffa di cotone rivestita di uno strato di caoutchouc.

Catgut. — Sono fili preparati con budella di pecora. Si pongono per cinque o sei mesi nella seguente emulsione: 5 parti d'olio d'uliva e una parte di una soluzione d'acido fenico al 10 $^0/_0$. Viene conservato in vasi ermeticamente chiusi.

Si prepara pure ponendo questi fili di budella nella seguente soluzione

Acido cromico cristallizzato. . . .	1 parte
Acido fenico cristallizzato	200 parti
Acqua	4000 »

Dopo quarantotto ore si ritirano e si fanno seccare, avendo la precauzione di mantenerli tesi e si conservano nell'olio fenicato. I tubi a drenaggio sono tubi di gomma mantenuti costantemente in soluzioni d'acido fenico.

Vantaggi del metodo di medicatura occlusiva antisettica. — Il metodo della medicatura occlusiva antisettica delle ferite è oramai universalmente accettato, e oggi, che da quasi venti anni questo metodo più o meno modificato viene usato, nessuno può negare gli immensi vantaggi che con esso il chirurgo d'Edimburgo ha portato alla umanità.

Dopo l'introduzione di questo metodo sono molto più rare le gravi complicazioni delle ferite, che prima più frequentemente uccidevano gli operati, quali sarebbero l'infiammazione difterica, l'eresipela, i processi setticoemici. La cangrena degli ospedali è quasi scomparsa dopo l'uso degli antisettici.

Il Volkmann, parlando dei vantaggi di questo metodo, dice che con

esso i liquidi restano completamente inodori, il pus non solo perde il suo odore insipido e nauseoso, ma anche la presenza di una gangrena diffusa non si accompagna ordinariamente a cattivo odore. Il sangue che può trovarsi sotto la medicatura occlusiva antisettica neppure subisce decomposizione.

La reazione delle parti molli, che circondano direttamente la ferita, è debole e molto spesso manca completamente. Le più grandi ferite per incisione, per esempio le ferite d'amputazione, non presentano ancora nel quarto fino all'ottavo giorno nè rossore, nè gonfiore nè edema infiammatorio dei loro margini. Anche nei casi in cui la riunione per prima intenzione non si è verificata, la reazione della ferita rimane estremamente debole, per cui si può restare uno due e tre giorni senza cambiare la medicatura. I dolori nella ferita sono estremamente deboli e anche completamente nulli, la febbre è di breve durata o anche manca affatto. Le operazioni più gravi possono essere accompagnate da nessuna reazione febbrile.

Inconvenienti della medicatura antisettica all' acido fenico. — L'inconveniente maggiore si è quello di potersi presentare dei fenomeni d'intossicazione per assorbimento d'acido fenico; inconveniente che oggi non ha più alcun valore, potendosi in tal caso sostituire con una medicatura antisettica al sublimato corrosivo o all'acido borico. Un altro inconveniente, che nei primi tempi ha ostacolato lo sviluppo del metodo di medicatura antisettica, è il suo alto prezzo. Ed anche oggi questo inconveniente fa sì che non si usino da molti nella medicazione delle ferite tutte quelle cautele che sono necessarie e che non si abbiano quindi i vantaggi speciali.

b) **Applicazioni chirurgiche varie** (del dott. C. Pavesi). — L'acido carbolico venne usato anche nelle seguenti malattie.

1. Contro le *emorroidi*, Andrews ha raccomandato le iniezioni parenchimatose d'acido fenico. E furono in seguito usate da Spaak che adoperò glicerina ed acido fenico a parti uguali, Kinney che iniettò da 0,1 — 0,25 d'olio fenicato al 33 %, da Haviland che usò l'olio fenicato al 66 % iniettandone da gr. 0,25 — 1,00, da Hermann il quale iniettava cinque gocce di soluzione fenica al 10 % in ciascun nodulo emorroidario. Queste iniezioni non hanno alcun inconveniente e sono benissimo tollerate.

Il Lange nel XVI Congresso della Società Tedesca di chirurgia, tenutosi nel 1887, ha dato i seguenti consigli circa questo trattamento.

Perchè sia efficace e non riesca dannoso, bisogna che non vi sia alcuna infiammazione. Bisogna ungere la superficie delle emorroidi con una pomata al jodoformio, per non correre il pericolo di cauterizzarla. L'ago dovrà essere molto fino. Per le piccole emorroidi bastano due, tre gocce d'una soluzione a parti uguali di glicerina e d'acido fenico, per le grandi ne occorrono cinque o sei. La soluzione potrà essere fatta an-

che a $^1/_2$ o ad $^1/_3$. L'iniezione dovrà essere fatta molto lentamente nel centro dell'emorroide e l'ago non dovrà essere ritirato che dopo qualche istante, per lasciare tempo al sangue di coagularsi.

Si possono praticare più iniezioni in una seduta ed iniettare cinque, sei tumori. Se occorre fare una seconda iniezione, bisogna lasciare passare almeno tre settimane. L'ammalato dovrà essere tenuto in riposo due o tre giorni.

Il dolore è poco considerevole e potrà essere calmato con delle supposte.

Allorchè le emorroidi sono complicate con ipertrofia della mucosa e prolasso, Lange stesso consiglia di esciderle.

2. Nella cura dell'*idrocele*. Schaetzke, dopo la puntura dell'idrocele, praticò un'unzione di 15 gr. di soluzione fenicata all'8 $^0/_0$. Il dolore e l'infiammazione sono poco marcati e si ottiene quasi sempre la cura radicale. Lo stesso effetto ebbero Levis, Robert.

Keyes, Berckeley, Hill, Brow ne hanno iniettato dosi ancora più forti gr. 1,8—3.75 di soluzione al 33 e al 66 $^0/_0$ queste però non sono del tutto inoffensive e già si conoscono dei casi di esiti infausti per l'uso di tali soluzioni. Schede ed altri osservarono parecchi casi d'*idrato del ginocchio* guariti colle lavature feniche. Courtade guarì due casi di *borsite prepatellare sicro-sanguinolente* colla puntura e la lavatura con una soluzione fenicata al 5 $^0/_0$.

Già Verneuil aveva usato con successo le polverizzazioni d'acido fenico nel trattamento delle piaghe molto torpide. Gilles de la Tourette usò queste polverizzazioni mediante lo spray in tre casi di *ulceri varicose,* con esiti molto felici. Le polverizzazioni si fanno per un'ora e mezza o due ore e con soluzioni ad $^1/_{10}$-$^1/_{20}$ ed anche ad $^1/_{30}$ a seconda del torpore della piaga.

Le polverizzazioni d'acido fenico furono pure usate da Verneuil nelle *estese scottature* e con buon esito.

Peter Eade, Giugeot Bilancia Zolotareff esperimentarono l'acido fenico nella cura dell'*antrace e del furuncolo* con buon esito.

Taylor ha trattato in sette anni più di centocinquanta casi di *linfadenite* colle iniezioni di acido fenico. In molti casi è riuscito ad impedire la suppurazione, a troncare il processo infiammatorio e a togliere il dolore. L'iniezioni venivano fatte nel centro del bubbone con una soluzione all'$^1/_{30}$ nella dose di venti-trenta gocce.

3.° *Negli accidenti puerperali.* Nella pratica ginecologica l'acido fenico ha un largo uso. Esso viene impiegato per iniezioni vaginali al 2—3 per $^0/_0$ come profilattico contro la *febbre puerperale.*

Venne pure usato nell'iniezioni uterine alla soluzione del 2 per $^0/_0$ da Winckler, Schröder, Schultze nella *setticemia puerperale.*

Oggi però l'acido fenico ha perduto alquanto del suo valore ed è sostituito dal sublimato corrosivo in soluzione 1 : 2000.

4.° *Contro le ragadi e le ulcerazioni dei capezzoli.* Da Hausmann è pure usato contro le *Ragadi e le Esulcerazioni del capezzolo.*

5.° *In oculistica.* Escalais loda molto l'impiego dell'acido fenico in soluzione $^{1}/_{300}$ nel trattamento dell'oftalmia dei neonati. Non fu trovato però così efficace come il nitrato d'argento ed i vantaggi che si hanno coll'acido fenico si hanno con ogni altro antisettico. Denis consiglia l'uso dell'acido fenico sotto forma di polverizzazione o di iniezioni nell'occhio nelle varie forme di congiuntivite e nell'ascesso ed ulcera della cornea.

c) **Uso nelle malattie cutanee** (del dott. C. Pavesi). — L'acido fenico venne pure esperimentato contro le malattie cutanee sia, esternamente, sia internamente. Però presenta l'inconveniente di essere assorbito molto facilmente anche quando venga in contatto colla cute sana, quindi di dar luogo a facili avvelenamenti. È noto come i primi casi di intossicazione carbolica furono osservati da Hoppe Seyler, in casi nei quali questo rimedio era stato usato esternamente. È necessario quindi munirsi di molte precauzioni, quando si voglia servirsi di questo farmaco, e questa forse è la ragione per la quale oggi si preferiscono il sublimato corrosivo, l'acido borico ed altri antisettici meno pericolosi dell'acido fenico. Kaposi dice che l'acido fenico usato internamente contro la *Psoriasi* ha la stessa efficacia dell'arsenico. Contro la *Pitiriasis versicolor*, il *Favus* la *Sycocis parasitica* l'acido fenico usato esternamente in soluzione a parti uguali con glicerina si mostrò vantaggioso. Fleischmann, Sailler si valsero delle proprietà anestetiche dell'acido fenico per combattere il *prurigo* e le malattie cutanee che si accompagnano con prurito. Fleischmann fece delle iniezioni ipodermiche di una soluzione al 2 $^{0}/_{0}$ $^{1}/_{2}$-1, siringa ogni due tre giorni. Sailler consiglia invece le polverizzazioni fatte con una soluzione d'acido fenico al 2 $^{0}/_{0}$, cui si aggiungono il 5-10 $^{0}/_{0}$ di glicerina

Contro *l'eresipela*, Verneuil, Petit, Aufrect, Heuter, Neudörfer, Hofmokl trovarono utile l'impiego dell'acido fenico usato sia per polverizzazioni, che per iniezioni ipodermiche (Soluzione all'1-2 $^{0}/_{0}$); queste iniezioni vengono fatte in vicinanza dell'eresipela nel tessuto sano.

L'eresipela non si estende nella parte dove vengono fatte le iniezioni. Non solamente l'esantema è arrestato, ma anche la febbre e la frequenza del polso diminuiscono e lo stato generale dell'ammalato migliora. Così pure diminuiscono sensibilmente la tumefazione ed il rossore (Aufrecht). Ducazal e Besnier tentarono l'impiego dell'acido fenico contro la *lebbra* (un grammo al giorno in pillole), ma non ne ebbero vantaggio alcuno.

d) **Impiego nel trattamento delle malattie interne** (del prof. E. Maragliano). — L'acido carbolico venne usato:

1.° *Nella poliartrite reumatica*, nella quale fu raccomandato per iniezioni ipordermiche attorno alle articolazioni da Senator e da Kunze solo e da Benedikt unito al salicilato di soda (2-3 iniezioni nelle 24 ore di una soluzione al 2 per cento).

2.° *Nel reumatismo muscolare*, commendato in questo da Kunze, che lo applica in iniezioni intramuscolari al due per cento e nel quale pure Baccelli ebbe eccellenti risultati.

3.° *Nella polmonite fibrinosa*, da Kunze, che consiglia di fare delle iniezioni ipodermiche di una soluzione al due $^0/_0$ nel torace dal lato del polmone affetto.

4.° *Nella febbre tifoide* da Despalts, Warfinge, Ramonet, Cantani. Tutti questi osservatori notarono abbassamento di temperatura dopo la somministrazione di ciascuna dose d'acido fenico, accompagnata da abbondante traspirazione. Lo stato generale dell'infermo ne ebbe anche beneficio. Secondo la maggior parte degli osservatori non ha nessuna influenza sul decorso ulteriore della malattia.

Despalts amministra l'acido fenico alla dose di 0,25-2,5 grammi tre volte al giorno in soluzione con tintura d'oppio per clistere. Nei bambini la dose è di grammi 0, 15-0,30. In un caso la dose giornaliera venne portata a 19 grammi ed un infermo ne consumò durante la sua malattia 113 grammi (in cinque giorni 91 grammi) senza gravi disturbi.

Amat lo somministra unito alla canfora. Egli fa dei clisteri di un grammo di canfora e cinquanta centigrammi di acido fenico sciolti in 30 grammi d'alcool, a cui aggiunge poi 170 grammi d'acqua; questi clisteri diminuirebbero la febbre, ma il loro effetto più sicuro e più duraturo lo avrebbero contro i fenomeni nervosi.

Rothe unisce all'acido fenico il jodo. Ecco la formola di cui si vale quest'autore.

Acido fenico	aa gr. 0,50—1
Alcool.	
Tintura di jodio	goccie X—XV
Acqua di menta	gr. 100
Tintura d'aconito	» 1—2
Siroppo di scorza d'arancio	» 10—15

Per gli adulti un cucchiaio da zuppa alla sera; per i bambini un cucchiaio da caffè.

Con questo mezzo, coadiuvato dall' impacco freddo, Rothe ha visto diminuire rapidamente la febbre, diminuire la frequenza e crescere la forza del polso. I fenomeni gastro-intestinali sarebbero pure scomparsi e gli infermi avrebbero acquistato maggior forza.

Il trattamento della febbre tifoide con l'acido fenico mentre non ha certo i vantaggi della cura idriatica, presenta molti inconvenienti. Anzitutto è un mezzo incerto e spesso dannoso (Lenas) e molte volte questo farmaco produce vero collasso, come notarono tutti coloro che largamente lo sperimentarono.

Nei tifosi curati coll'acido fenico si osservarono frequentemente congestioni polmonari, albuminuria, poliuria, emoglobinuria e quando l'uso del rimedio è protratto a lungo si ha una spiccata cachessia.

5.° Nella *difterite* fu usato specialmente dal Rothe ma con poco e nessun effetto. Heubner invece trovò molto efficaci le iniezioni di acido fenico in soluzione altre per cento contro l'angina difterica della scarlattina.

6.° *Nel Cholera* da Pacini, che ne avrebbe veduto buoni risultati.

7. *Nelle infezione palustre* da Dieulafoy, che in due casi ribelli alla chinina troncò gli attacchi febbrili con iniezioni ipodermiche di una soluzione d'acido fenico all'1⁰/₀ (4 iniezioni al giorno di un grammo ciascuna).

8.° *Contro la tubercolosi polmonare.* Fu adoperato *a*) facendone respirare le soluzioni nebulizzate (all' 1 per cento) con vantaggio discutibile. Venne usato a tale scopo solo o colla tintura di jodio od aspirando aria gorgogliante in una soluzione alcoolica 25-50 per cento di acido fenico; *b*) praticando iniezioni ipodermiche, metodo usato fin dal 1874 da Schnitzler ed ora recentemente e largamente sperimentato da Fillau, che dice di averne avuti brillanti risultati. Egli adoperava prima le soluzioni acquose, poi passò a quelle fatte con olio sterilizzato e vaselina liquida medicinale; consumando da 20 a 60 centigrammi di fenolo per giorno e portandolo fino ad un grammo. Le soluzioni devono essere fatte a caldo ed è preferibile tenerle in stufa. Le formole da lui preferite sono le seguenti: A) Fenolo assoluto 10,00; Olio di ulive sterilizzato 50,00; Vaselina liquida medicinale 40,00: B) Fenolo assoluto 20,00; Olio di ulive sterilizzato 50; Vaselina liquida 30. Ogni grammo della soluzione A, contiene 10 centigrammi ed ogni grammo della soluzione B, 20 centigrammi d'acido fenico; — *c*) somministrandolo internamente in glicerina all'uno per cento, facendone consumare 2-6 cucchiaini da caffè al giorno in una tazza di infuso aromatico; *d*) *praticando delle iniezioni intrapolmonari con soluzioni oleose* od acquose. È un metodo che qualche volta diede buoni risultati. Rokitanshy nella tubercolosi *con caverne bronchiectasiche* fece uso delle iniezioni al 3 ⁰/₀. In un paziente ne furono fatte trenta senza alcun disturbo, anzi con vantaggio, perchè la febbre diminuì come pure l'espettorato.

9.° *Nella cangrena polmonare* da Leyden e da Tommasi, che ne ebbero vantaggi, in forma di inalazioni. L'espettorato secondo questi osservatori, viene modificato, in quanto che non ha più l'odore ributtante che suole avere in questi casi e diminuisce anche in quantità; la febbre pure man mano si fa più mite.

Seifert in un infermo colpito da *piopneumotorace* con *bronchiectasia putrida*, nel quale tutti gli altri rimedî consigliati per tale malattia avevano fallito, fece delle iniezioni intratoraciche di due grammi di una soluzione fenica al due per cento. Dopo ciascuna iniezione fatta l'espettorato perdette completamente il suo fetore e diminuì in quantità.

10.° *Nella pertosse* per la quale fu vantato da molti osservatori. Scheiding facendo soggiornare l'infermo in un ambiente pregno di vapori di acido fenico vide che dopo 24 ore gli accessi di tosse erano meno intensi. Birch-Hirschfeld l'usò pure per inalazioni. Pick consiglia di fare uso di una maschera, nella quale si pongono 15-20 gocce di acido fenico liquido puro di cui si inzuppa una pallottola di cotone. Questa maschera dovrebbe tenersi applicata costantemente all' infermo od almeno per 6-7 ore al giorno.

Foy, Luckling, Oltramare lo somministrarono anche internamente. Quest' ultimo consiglia una soluzione all' uno $^0/_0$, addizionata con un po' di siroppo (3-4 cucchiai al giorno).

11.° *Nella dissenteria* da Schtehegoff per clisteri (Un grammo su 500 d'acqua). In molti casi in cui si erano mostrati ribelli gli altri rimedî la dissenteria fu vinta dall'acido fenico.

12.° *Nel catarro dello stomaco e delle intestina* accompagnato da dispesia e dilatazione dello stomaco e contro la *diarrea estiva dei bambini* (Un cucchiaio da zuppa ogni due-tre ore di una soluzione al $^1/_4$-$^1/_2$ $^0/_0$).

13.° *Nel diabete* da Ebstein, Müller, Purjesk, Dujardin-Beaumetz, Alcuni (Ebstein, Müller) assicurano d'averne avuto dei vantaggi. Dujardin-Beaumetz non vide nei suoi infermi diminuire il glucosio. Questo autore diffida giustamente dell' uso dell'acido fenico in questa malattia, perchè molte volte i reni non funzionano bene.

14.° *Nelle elmintiasi* I. S. Pearse raccomanda l' uso dell' acido fenico per clistere contro gli *ascaridi* (Soluzione all'$^1/_{50}$-$^1/_{60}$). Presentano però l'inconveniente che gli infermi sono spesso presi da vertigini, sudore e da un gusto d'acido fenico nella bocca.

e) **Impiego dell'acido fenico nelle disinfezioni delle camere degli infermi e delle loro deiezioni** (del dott. C. PAVESI). — L'acido fenico è molto usato per la disinfezione degli ambienti in cui giacciono infermi di malattie infettive (Difterite, tifo, vaiuolo). Si consiglia di polverizzare mediante lo spray per un' ora una soluzione al 5 $^0/_0$ d'acido fenico e di ripetere quest'operazione due o tre volte al giorno.

Per la disinfezione delle latrine e delle deiezioni degli infermi di colera, di tifo si usa il seguente miscuglio:

Gesso	parti	7
Solfato di ferro	»	20
Acido fenico	»	10

oppure:

Gesso	»	200
Polvere di carbon fossile	»	100
Calce idrata.	»	50
Acido fenico	»	35

BIBLIOGRAFIA. — E. Baumann, *Ueber die aetherschwefelsäuren der Phenole*, Zeitschr. f. Physiolog. Chemie II Bd. p. 235. — L. Brieger. *Nachweis und Trennung des Brenzcatechins und Hydrochinons in Phenolharn.* Archiv f. Anat. und Phys. 1879. Suppl. Bd. p. 66. — Gies, *Experimentelle Beitrage zur Carbolsäure virkung.* Archiv f. experim. Path. und Pharmak Bd. XII. — Müller. *Ueber Carbolismus acutissimus* Virchow's Archiv. 85. — Tardieu, *Etude médico-légale et chimique sur l'empoisonnement par phénol.* P. z. Nieden, *Hämoglobinuria bei einer acut Carbolvurgiftg.* Berlin. Klin. Wochenschr. 1881, 48. — Huels, *Virkung der Carbolsäure auf rothe Froschblutkörperchen.* Dissert. Greiswald 1872. — R. Falsonk, *Beobactungen und Untersuchungen über Carbolurin und Carbolintosication bei der Lister'schen Wunde handlung.* Archiv f. Klin. Chirurgie 1881, XXVI. — Hofmokl, *Zur Behandlung des Erysipeles und der Lymphangoitis.* Wien. med. Presse 1886. — Gilles de la Tourette, *De la guérison des grands ulcérès de jambe par la pulvérisations phéniquées.* Revue de Chirurgie 1887, VI. — L. H. Petit, *Emploi de la pulvérisation antiseptique dans le traitement de l'érisipèle* in Leçons cliniques du professeur Verneuil. — Desplats, *L'acide phénique comme agent antpyretique.* Gaz. hebdom. 1880, p. 628. — Lange, *Zur chirurgischen Behandlung der Hämorrhoiden* — Bericht, *Uber die Verhandlungen der deutsch f. Chirurgie* 1887. Centralblatt f. Chirurgie 1887, 25. — Amat, *Du camphre phéniqué dans le trait. de la fièvre typhoide à forme ataxique.* Bull. de ther. t. CIII. 1882, 46. — Birch Hirschfeld, *Zur Behandlung des Kenchhustens mit Carbols-Inhalationen* Deutsch. Archiv f. Klin. Med. Bd. XXII, 1878. — Rothe, *Zur antiseptischen Behandlung des Tyhp. addominalis.* Memorabilien 1882, p. 390.

Formole: 1. — P. Acido fenico gr. 10.0

Estr. e polv. liq. q. b.

Fa pillole N. 100.

5-10 al giorno.

Contro la psoriasi. Kaposi.

2. — P. Acido fenico. gr. 4.00

Borato di soda. . . . » 4.00

Glicerina » 60.00

Acqua di colonia . . . » 120.00

Uso esterno. — Contro l'exema del cuoio capelluto. Dopo aver rimosse le croste, si pongono sulla parte ammalata delle pezzuole bagnate con questa soluzione. Rothe.

3. — P. Acido fenico gr. 0.2

Mucilaggine di gomma arabica

Sciroppo semplice . aña gr. 50.0

Tuorlo d'uovo N. 1.

Emulsiona.

Contro il prurito, 3 volte al giorno 1 cucchiaio da caffè.

Hertel.

4. — P. Acido fenico gr. 3.0
Glicerina. » 18.00

Contro l'impetigo, il Pemphigus-prurigo.

5. — P. Àcido fenico gr. 1.00
Acqua stillata » 150.00
Laudano liquido . . goccie cinque

Per clistere contro la febbre tifoide. Ramonet.

6. — P. Canfora rasa gr. 1.00
Acido fenico. » 0.50
Alcool rettificato . . . » 30.00
Acqua stillata » 170.00

Per clistere. Amort.

7. — P. Acido fenico. gr. 5.00
Alcool rettificato . . . » 25.00
Acido tannico » 20.00
Acqua distillata. . . . » 100.00

Nella tisi e bronchite putrida, 1-2 cucchiai da zuppa in $^1/_2$ litro d'acqua per inalazioni. Waldenburg.

8. — P. Acido fenico
Alcool. aña gr. 0.45
Tintura di iodio . . goccie cinque
Acqua di menta . . . gr. 50.00
Tintura di belladonna . » 1.00
Sciroppo diacodio . . . » 32.00

Nella pertosse, due cucchiai ogni due ore fino alla scomparsa completa dei parossismi. Rothe.

9. P. — Acido fenico gr. 1.00
Acqua distillata . . . » 80.00
Sciroppo di menta. . . » 40.00

3-4 cucchiai al giorno. Oltramare.

Acido fenico. gr. 5.00
Acqua distillata. . . . » 150.00
Acqua di menta . . . » 50.00

Contro il diabete:
S. Un cucchiaio da zuppa 2-4 volte al giorno. Ebstein.

Acido fenico cristallizzato	gr.	5.00
Glicerina.	»	20.00

Nella dispepsia:

S. 5-10 goccie in un mezzo bicchiere d'acqua. Berdoe.

Acido fenico.	gr.	0.50
Acqua distillata. . . .	»	100.0—200.00
Acqua di menta peperita.	»	30.00

Per la diarrea estiva dei bambini:

S. Un cucchiaio da caffè ogni 2-3 ore. Amelung.

V.

TRICLOROFENOLO $C_6 H_2 Cl_3 OH$

del prof. P. Albertoni.

È un fenolo in cui H_3 è rimpiazzato da Cl_3. Dianin lo prepara versando adagio, adagio una soluzione satura d' ipoclorito di calcio in una soluzione satura d'acido fenico. Il filtrato contiene triclorofenato di calcio e cloruro di calcio. Aggiungendo a questo liquido dell' acido cloridrico, si ha un voluminoso precipitato di puro triclorofenolo.

Cristallizza in aghi fini, fonde a 67°, forma colle basi dei sali, è facilmente solubile nell'alcool, etere, solfuro di carbonio, ma poco nell'acqua, gr. 0,44 su mille a 11° (Daccomo-Guareschi). A scopi clinici si può usare una soluzione di triclorofenolo nell'alcool allungato con glicerina; oppure una soluzione di triclorofenato di calcio, secondo la formula: Soluzione di fenolo al 4 % gr. 450, soluzione d'ipoclorito di calcio gr. 300; mescere e filtrare. Questa soluzione contiene 1 % di triclorofenato di calcio e può ulteriormente allungarsi con acqua. Il triclorofenolo è solubilissimo in acqua satura di bicarbonato sodico (50 centigr. in 3 c. c.) e nell'olio d'oliva (Albertoni).

Il triclorofenolo ha una potenza antisettica 30 volte maggiore dell'acido fenico, quindi riesce più economico e meno pericoloso, per ragione della piccola quantità che ne occorre. Usato in soluzione, non irrita nè cauterizza i tessuti. In processi gangrenosi anche estesi pare superiore agli altri antisettici. La sua azione generale non è diversa da quella del fenolo.

Venne usato in soluzione su piaghe ed ulceri gangrenose, cancerose e difteriche ed anche nella resipela (Dianin, Jurinsky, Bragin, Butschik ed altri).

VI.

ACIDI FENILSOLFONICI

del prof. P. Albertoni.

Il fenolo reagisce coll'acido solforico e forma tre acidi *fenolsolfonici* (orto, meta, para), i quali sono meno velenosi agli organismi animali che il fenolo, mentre conservano le proprietà antisettiche. Due sono usati in terapia, l'orto sotto nome di aseptolo e il para, sotto forma di sale di zinco, denominato solfofenato di zinco o parasolfofenato di zinco.

a) **Solfofenato di zinco** $(C_6 H_5 SO_4)_2 Zn + 8 H_2 O$. — Si ottiene per doppia decomposizione, trattando il solfofenato di barite con solfato di zinco. Cristallizza in prismi rombici, bianchissimi, inodori, solubili in doppia quantità di acqua. La soluzione deve contenere solo tracce d'acido solforico libero; si colora in violetto con percloruro di ferro.

Bottini in Italia e Bardeleben in Germania fanno un uso esteso di questo preparato. In soluzione del 5 % impedisce la putrefazione delle sostanze animali e al 10 % la sospende e distrugge affatto i microrganismi. È superiore al fenolo, perchè solubilissimo nell'acqua, non è punto volatile e rimane fissato sui pezzi da medicazione, è innocuo alla cute, alle mucose ed alle sierose, è pochissimo tossico (Bottini), ha un'azione lievemente astringente per il sale di zinco che contiene. Wood lo ha giustamente raccomandato per iniezioni nell'uretra e nella vagina nella gonorrea e blenorragia.

b) **Aseptolo.** — Acido sozolico, ortossibenzolsolfonico, ortofenolsolfonico.

$$C_6H_4 < \begin{matrix} OH \\ SO_2 \end{matrix} OH_2$$

Annessens ha dato il nome di aseptolo ad una sostanza notissima ai chimici, l'acido *ortofenolmonosolfonico*, che si ottiene mescolando a freddo parti uguali di fenolo e di acido solforico.

Il preparato commerciale è una soluzione acquosa al 33 % dell'acido, di colorito rossigno, di debole odore di fenolo, miscibile all'acqua in tutte le proporzioni. Dopo un certo tempo si altera per cui è dubbio se potrà diffondersi nella pratica, quantunque facilmente solubile, innocente, attivo come antisettico in soluzioni di 3-5 %, come disinfettante a 10 %. Le soluzioni nell'alcool e glicerina sono inattive.

[Sotto il nome di *acido aseptinico* si sono indicati nel commercio varî preparati che non hanno nulla a fare col precedente, cioè:

1.° Una soluzione acquosa di 3 % acido borico, 0,25 % acido salicilico ed alcune gocce di acido cloridrico (Busse).

2.° Una soluzione acquosa di 5,1 % borace e 2,71 % acqua ossigenata.

3.° Una soluzione di 2 p. acido borico, 1 p. allume e 18 p. acqua.

L'*aseptina* di Hahn è acido borico con allume].

VII.

ANTIFEBBRINA $C_6 H_5 . C_2 H_3 O . NH$.

Parte farmacologica (del prof. P. Albertoni). — $C_6H_5—N<^{H}_{C_2H_3O}$.

Kussmaul ha dato questo nome alla *fenilacetamide* od *acetanilide* perchè ha proprietà antipiretiche.

Fu ottenuta da Gerhardt nel 1853; si prepara bollendo, per 1-2 giorni, molecole eguali di anilina e di acido acetico e si separa l'acetanilide formatasi mediante la distillazione. Deriva dall' anilina $C_6 H_5 NH_2$ per sostituzione di uno H col radicale acetile $C_2 H_3 O$. Cristallizza in lamelle inodore, fonde a 112⁰, bolle a 295°. Si scioglie in 189 p. d'acqua fredda, più solubile nella calda, si scioglie nell'alcool e nei liquidi alcoolici come il vino; è solubile nell'etere e nella benzina. Non possiede proprietà basiche nè acide. Trattata con soda caustica, dà acido acetico ed anilina.

Dosi di 25—30 centigr. di acetanilide ripetute due a tre volte nella giornata, vengono sopportate dall'uomo sano senza disturbi, mentre 2 gr. nelle 24 ore possono produrre un po' di cefalea, sonnolenza, diminuzione della quantità di orina e crescendo la dose fino a 3 gr. si ha cianosi del volto e delle estremità, che scompare subito se si sospende ii medicamento. Sono già stati, del resto, narrati casi di avvelenamento anche con esito letale per uso di antifebbrina. I fenomeni principali erano: cianosi profonda, sudore, collapso nervoso.

Nei cani la dose letale è di 35—50 centigr. per Kgr. in peso: la morte succede in poche ore con perdita della coscienza, anestesia, paralisi, abbassamento della temperatura; l'impulso cardiaco si mantiene valido, normale.

L'azione caratteristica dell'antifebbrina è quella sulla temperatura febbrile, che abbassa e riconduce alla norma. L'effetto raggiunge il massimo dopo circa 2—4 ore dalla somministrazione e dura secondo la dose da 6—10 ore. Possono bastare 55 centigr. d'antifebbrina, che riguardo all'intensità dell'azione equivalgono ad 1 gr. di antipirina.

L'abbassamento della temperatura dipende sopra tutto da diminuita produzione di calore. Livierato nella Clinica del prof. Maragliano ha dimostrato che sotto le sue azioni diminuisce il CO_2 eliminato, anche la dispersione del calore è cresciuta, come risulta dalle ricerche calorimetriche e pletismografiche fatte nella clinica del prof. Maragliano. Il processo di calorificazione alterato ha un'influenza decisiva sull'esito letale per dosi tossiche: infatti, di due animali eguali ai quali si dà una dose di antifebbrina capace di produrre la morte, si può salvare quello che venga tenuto in una cassa calda (Weil).

L'antifebbrina risparmia affatto l'apparecchio circolatorio, la pressione sanguigna non si abbassa, anzi può crescere un po', sebbene diminuisca la frequenza del polso. Se si fa circolare attraverso ad un cuore di rana, sangue contenente 0,2 % antifebbrina, diminuisce la frequenza del polso, ma aumenta la sua validità ed il suo volume. Cahn e Hepp che hanno determinato questi fatti, pienamente esatti, li portano come motivi di preferenza per l'acetanilide, ma per altro, non bisogna dimenticare che l'antipirina non si comporta in maniera differente rispetto all'apparecchio circolatorio.

L'azione dell'acetanilide sul sangue rammenta quella dell'anilina ed a nostro avviso non dovrebbe essere dimenticata, perchè costituisce una circostanza sfavorevole all'uso dell'antifebbrina. Negli animali, per dosi tossiche, il sangue assume un colorito brunastro sporco e all'esame spettroscopico si vedono le linee della metamoglobulina, i corpuscoli rossi non sono deformati nè distrutti, la quantità di fibrina è diminuita. Più importante è l'osservazione di Herczel, che anche in persone robuste la somministrazione prolungata di antifebbrina a medie dosi produce fiacchezza, formicolìo alle estremità, colorito bluastro subitterico, insieme a progressiva diminuzione dell'emoglobulina, mentre la forma e il numero delle ematie rimane immodificato. Nei conigli Herczel trovò una degenerazione adiposa del cuore, del fegato, dei reni. Tutti questi fatti dimostrano che l'acetanilide è un veleno ematico (Albertoni). D'altra parte, l'acetanilide ha anche un'azione elettiva sul sistema nervoso, di cui diminuisce l'eccitabilità e determina sonnolenza, paralisi, anestesia.

L'orina in seguito all'uso di acetanilide ha spesso un colorito verdastro chiaro, che sta fra quello dell'orina itterica e carbolica. La quantità d'urea è ordinariamente in aumento (Lepine, Livierato, Maragliano). Riguardo alla metamorfosi che la sostanza subisce nell'organismo e la maniera nella quale viene eliminata, sappiamo da Jaffè e Hilbert che nei conigli viene completamente ossidata e trasformata in paraamidofenolo con eliminazione del gruppo acetile: nei cani, invece, solo una piccola parte si converte in paraamidofenolo e la massima parte si converte in ortoamidofenolo, acido ossifenilcarbaminico, il quale ultimo, alla sua volta, come poco costante, si trasforma, con cessione di acqua, nell'anidride ortoossicarbamile. Tutti questi prodotti poi si combinano agli acidi solforico e glicuronico e così passano nelle urine.

Parte clinico-terapeutica (del prof. E. Maragliano). — **Generalità.** — L'antifebbrina ha un valore terapeutico molto notevole, specialmente per la sua azione contro le temperature febbrili e per la sua speciale influenza sopra il sistema nervoso.

La sua capacità di deprimere le temperature febbrili è cospicua. Dalle ricerche fatte colle varie dosi nella mia clinica dai dottori Livierato e Predazzi, ci è risultato quanto segue: *a*) una dose unica di gr. 0.25 di

antifebbrina somministrata in soggetto febbricitante, può portare una depressione termica massima di gradi 2.9 ed una depressione minima di gradi 0.4; *b*) una dose unica di grammi 0.50 può portare una depressione massima di gradi 3 e 1/2 ed una minima di 1.1; *c*) una dose di grammi 0.75 può portare una depressione termica di gradi 4.4; *d*) una dose di 1.00 può abbassare la temperatura febbrile di circa 5 gradi; *e*) la depressione termica comincia a manifestarsi in media dopo un' ora, un' ora e mezza e raggiunge la massima sua intensità dopo 4 ore; *f*) la durata d'azione è per le dosi di 0.25-0.50 dalle 3 alle 8 ore, per le dosi di 0.75-1.00 dalle ore 3 alle 9.

Questi resultati, però, non sono costanti e variano a seconda della resistenza termica degli infermi, come avviene per tutti i rimedii antipiretici: resistenza che varia da individuo ad individuo, da malattia a malattia e nei periodi di una stessa malattia.

In genere il rimedio sviluppa più potentemente la propria azione se somministrato quando la curva termica ha raggiunto il suo acme. E pure molto efficace, nelle febbri che invadono periodicamente, il somministrarla prima della invasione; meno potente, invece, la sua azione antipiretica se viene somministrato quando la curva termica è nella sua fase ascendente.

Le dosi somministrate successivamente quando una dose precedente non ha peranco esaurita la propria azione, sommano in parte la loro efficacia. Lo sfebbramento che si ottiene coll' acetanilide ha luogo con sudore più o meno profuso e spesso con fugace cianosi. La ripresa febbrile ha luogo poco a poco e ordinariamente non è accompagnata da brividi.

È prudente usare l'acetanilide nelle malattie febbrili?

È opportuno fare questa domanda perchè innanzi al fatto che questo farmaco ha un'azione modificatrice sull'ossiemoglobina, alcuni, fra cui See, si arrestano peritosi ed al punto, che Dujardin-Beaumetz scrisse doversi l'acetanilide radiare dalla terapeutica come rimedio antitermico. Questo modo di vedere è esagerato ed ispirato a vedute dottrinali, non convalidate dalla esperienza clinica.

È vero che, data a dosi tossiche, l'acetanilide può sviluppare effetti dannosi sul sangue e conseguentemente sui tessuti, ma l'uso terapeutico di essa, fatto colle dovute cautele, non è punto temibile. Se svolgiamo le relazioni di tutti coloro che hanno usato largamente in questi ultimi anni l'antifebbrina, troviamo che anche l' uso di quantità considerevoli non diede luogo ad effetto pernicioso alcuno. Riese ne usò impunemente in media 2 grammi al giorno, giunse a tre e quattro ed una volta toccò pure i 6 nel periodo di una giornata, senza aver constatato danno alcuno. Di fronte alla innocuità affermata dalla massima parte degli osservatori, troviamo registrati, poi, casi in cui piccolissime dosi di ri-

medio sono state seguite da minaccioso collasso. Tali fatti vennero specialmente osservati in bambini nei quali la dose propinata aveva portata una considerevole ipotermia. Questi fenomeni spiacevoli osservati, mentre che da un lato sono più riferibili alla ipotermia sviluppatasi che ad un effetto pernicioso specifico del rimedio, d'altra parte dimostrano che non era stato bene nei singoli casi studiato il dosaggio del farmaco. Perchè essendo varia come dicemmo in ogni singolo ammalato la resistenza termica, è necessario quando si usano rimedii i quali deprimono la temperatura, comiciare dallo sperimentare le piccole dosi per evitare depressioni eccessive. Tutti i rimedii antipiretici hanno dato, dal più al meno, luogo a fenomeni somiglianti a quelli notati per l'antifebbrina come i lettori potranno scorgere nei varii capitoli di questo lavoro.

Conseguentemente, l'antifebbrina può essere usata con fiducia dai pratici purchè seguano le dovute cautele nel somministrarla, quelle cautele elementari che si impongono nell'uso di qualsiasi rimedio. E la conferma di questo mio modo di vedere si ha nell'esame dell'unico caso di morte imputato all'antifebbrina quale è riferito da Quast. Trattavasi di un bambino febbricitante al quale era stata ordinata una pozione con antifebbrina contenente 0.25 del rimedio ad ogni cucchiaio. Il padre invece di darne un cucchiaio solo, ne somministrò parecchi: il bambino si fece cianotico e morì in collasso. Or bene in questo caso è evidente: prima la imprudenza del medico che ordinò una dose eccessiva per un bambino, indi la imprudenza del padre che somministrò parecchie di queste dosi. Applicando tali criterii di giudizio si potrebbero condannare quasi tutti i farmaci che possiede la terapia.

È bene continuare per molto tempo una cura antipiretica con l'acetanilide, come può essere indicato qualche volta nella febbre della tubercolosi? È anche questa una domanda opportuna dappoichè Herczel narra di aver veduto in un uomo robusto dopo l'uso prolungato dell' antifebbrina manifestarsi una tinta subitterica, disordini di sensibilità alle estremità ed un progressivo diminuire delle quantità di emoglobina contenuta nel sangue. Questi effetti potrebbero benissimo ripetersi da una azione cumulativa del farmaco: però, io ho più volte per lo spazio di un mese continuatamente somministrata l'acetanilide ad infermi di affezioni lente dell'apparecchio respiratorio, senza aver dovuto lamentare danno alcuno all'infuori di un colorito leggermente cianotico. Io credo, dunque, che si possa con sicurezza per più giorni somministrare il farmaco, s'intende alle ordinarie dosi terapeutiche, interrompendolo, però, tratto tratto per circondarsi di tutte le dovute misure prudenziali.

La fenacetina ha questa lodevole proprietà: di essere assolutamente innocua per le vie digerenti, anzi gli ammalati che la usano accusano appetito migliore ed un senso di generale benessere. I reni non ne soffrono punto e nessuno dei molti pratici che largamente la usarono ebbe

a notare fenomeno alcuno da parte del rene, all'infuori qualche volta di poliuria.

È raro che per l'acetanilide si manifestino degli esantemi. Eichorst una volta solo ha veduto un' eruzione esantematica ed in un tifoso Eisenhart ha veduto un esantema papuloso.

L'antifebbrina ha un'efficacia maggiore dell'antipirina. Krieger crede 0.40 di antifebbrina pari ad 1.00 di antipirina. Eisenhart 0.25 di acetanilide pari ad 1.00 di antipirina. La mia esperienza mi ha convinto che l'azione antipiretica dell' acetanilide è d'ordinario 3 volte maggiore di quella dell'antipirina.

Applicazioni terapeutiche. — L'acetanilide venne usata:

A) *Contro la febbre*, qualunque sia la malattia nella quale si manifesta. Così fu somministrata:

1.° *Nella febbre tifoide* nella quale, secondo la mia esperienza, riesce sempre, se convenientemente propinata, a combattere le temperature elevate. Dalle mie ricerche ho potuto convincermi che, nei tifosi, dosi isolate di 25 centigr. possono portare depressioni termiche di 1-3 gradi e $^1/_2$, portando spesso la apiressia; che dosi isolate di 50 centigr. possono portare abbassamenti di 2-3 anche 4 gradi, mantenendo spesso l'infermo apiretico per 2-3-4-6-8 e più ore; che dosi isolate di 75 centigr. possono mantenere perfino l'apiressia per oltre 10-12 ore; che l' azione del farmaco è tanto più energica, quanto più siamo lontani dal periodo iniziale del morbo. Eisenharit, nella clinica di Ziemmssen, avrebbe osservato che nei tifosi curati colla antifebbrina, il morbo ha una durata minore e decorre più mitemente: fatto questo osservato pure da Gruneberg.

2.° *Nella febbre pneumonica* nella quale si mostra pure assai potente, però un po' meno che in quella della tifoide. Così le dosi di 25 centigr. in genere non portano abbassamenti maggiori di 2 gradi, quelli di 50 cent. di 2 gradi e $^1/_2$, quelli di 75 cent. di 3 gradi. La durata della depressione può essere perfino di 11 ore, ma, però, spesso è assai più breve. Più frequentemente che nella tifoide può succedere di vedere pochissimo efficace il rimedio contro la febbre. Questo accade specialmente nell'acme della malattia, ma in questi casi ho sempre veduto che la febbre resisteva pur anco ai sali di chinino ed al bagno freddo raffreddato.

3.° *Nella febbre della pleurite* che combatte pure attivamente, però non colla stessa energia che sviluppa nella tifoide.

4.° *Nella febbre etica* la quale spesso è assai docile all' azione di questo farmaco. Ho veduto dosi isolate di 10 centigr. abbassare la febbre nei tubercolosi da pochi decimi di gradi fino ad 1 grado. Con dosi maggiori, 0,20-0,25-0,30, 0,50, si ottengono abbassamenti di 2-3 gradi fino all'apiressia con durata dell'azione di 9 ore e più. La maggior attività viene spiegata quando la febbre ha toccato il suo acme, di quello che nelle ore in cui la temperatura è in marcia ascendente. Qualche volta

riesce pure di somma efficacia, facendone la somministrazione prima dello invadere della febbre e quando non è ancora cominciata la ascensione graduale della temperatura. In tali casi si può vedere con la somministrazione fatta a tempo di 50 centig. di questa sostanza, restare l'infermo apiretico tutta quanta la giornata. Tscherbacow ebbe risultati simili ai miei.

Eichorst dopo avere ottenuta la depressione con una dose di 0,25 o di 0,50, secondo i casi, somministra successivamente piccole dosi di 0,10 per mantenere l'apiressia, che, però, qualche volta, come osserva Riese, malgrado la maggiore insistenza, non si ottiene.

5.° *Nella febbre della gangrena polmonare* in cui mi si è mostrata efficacissima.

6.° *Nella febbre della faringite flemmonosa* in cui pure risponde bene.

7.° *Nella febbre da infezione palustre.* — Dalle mie ricerche in questa forma di febbre ho avuto i seguenti risultati. Le somministrazioni di 25-50-75 centigr. 1 grammo, riuscirono sempre più o meno a moderare l'elevazione termica. Dosi di 25 centig. durante l'accesso, quando la temperatura, è già elevata, ripetute d'ora in ora, abbassano repentinamente la temperatura, rendendo molto più breve la durata dell'accesso e facendolo decorrere con cifre relativamente basse. Ove poi si propini il farmaco alcune ore prima di quella in cui solitamente il parossismo suole invadere, si può riuscire ad impedirlo. Così ho veduto che cominciando a dare agli infermi una dose di 0,25, 6 ore prima dell'invasione e ripetendola ogni ora, l'accesso si tronca. Lepine, Krieger ed Huber ebbero somiglianti risultati e Papadakis, nel congresso dei medici tenuto in Atene nel 1887, riferì che in 11 casi di febbre palustre in cui il chinino era rimasto inefficace, l'antifebbrina in quantità di 1,20 riuscì a troncare definitivamente la febbre. Eichorst ebbe pure a lodarsene: la ritiene, però, inferiore al chinino.

8.° *Nella febbre del morbillo, dell' eresipela, della scarlattina, del vajuolo, della pioemia e della setticoemia.*

In tutte le malattie febbrili fin qui enumerate, il farmaco non mostra di avere influenza apprezzabile sul morbo per sè, e la sua efficacia pare si limiti al fenomeno febbre. Forse si può fare una qualche eccezione per quel che riguarda la tubercolosi polmonare nella quale, secondo taluni osservatori, avrebbe eziandio qualche volta un effetto attenuante sugli altri fenomeni del morbo, in vista dell'anilina che, come è noto, da taluno si volle commendata contro il processo tubercolare per sè. In genere è un fatto che l'antifebbrina è un rimedio prescelto più volentieri dai pratici a combattere la febbre nei tubercolosi. Ed anche recentemente Ziemmsen ha nettamente accennato alla sua preferenza per essa.

Nella febbre palustre, poi, stando ai casi osservati da me, da Lepine e da Papadakis, avrebbe anche effetto curativo, avendo potuto pel suo

mezzo troncare definitivamente accessi febbrili contro i quali altri farmaci si erano mostrati ribelli.

B) Come rimedio nervino. — Fu Lepine che ha primo proclamata questa efficacia terapeutica del farmaco che poi io, Faure, Charchot, Dujardin-Beaumetz, Krieger con altri molti abbiamo potuto confermare.

Così venne adoperata:

1.° *Nella tabe dorsale*, per combatterne i dolori folgoranti.

2.° *Nella sclerosi a placche disseminate* nella quale Lepine vide, dietro la somministrazione dell'antifebbrina, diminuire i tremori ed aumentare le forze muscolari.

3.° *Nella emicrania e nelle nevralgie le più svariate.*

Faust ha trovato che nell'emicrania, ed in tutte le forme di mal di capo, l'antifebbrina sviluppava una proprietà curativa maggiore del salicilato di soda, dell'antipirina, del chinino, della caffeina e del guaranà; purchè la si somministrasse in dose sufficientemente forte, 0, 50 - 1, 00. Così pure Seifert in due casi di emicrania riuscì con 0, 50 del farmaco a troncare completamente l' accesso; in sei casi di cefalea a base anemica, l'antifebbrina, somministrata durante 8 giorni, ebbe il migliore successo ed Ott in somiglianti casi ebbe pure a notare eccellenti risultati. Il rimedio riesce solo inefficace quando il dolore di capo trae la sua origine da una lesione organica del cervello o delle sue meningi. È bene ordinariamente quando i dolori si manifestano ad attacchi, somministrare una dose di 0, 50 subito prima dell'accesso ed una seconda, una-due ore dalla prima, se questa non giunse a troncare i dolori. Ed infine una terza ove la seconda non sia bastata.

Nelle nevralgie riesce anche utilissima. Demieville la usò in 11 casi di sciatica. In 5 di questi la guarigione si manifesta prontamente e rapidamente, in 2 altri la guarigione si manifesta più lentamente. In 8 casi di lombaggine ebbe pure assai buoni risultati, così pure nelle nevralgie intercostali, nella nevralgia del trigemino, nella mestruazione dolorosa, nei dolori consecutivi alla gangrena senile. Anche Lepine, Seifert ed Ott ebbero in somiglianti casi risultati ugualmente felici.

4.° *Nella epilessia* Charchot vide guarire un caso di epilessia vertiginosa con questo rimedio. Nella *epilessia convulsiva,* però, ordinariamente si è mostrata inefficace. Così Demieville la provò senza successo, essendogli accaduto una volta soltanto di avere e vedere miglioramento; Faure e Beny in cinque epilettici non ne ebbero vantaggio alcuno, così pure Salm nella clinica di Strasburgo. Weill, invece, ne avrebbe avuto qualche beneficio.

5.° In tutti i casi nei quali si ha bisogno di sedare, qualunque ne sia l'origine, fenomeni dolorifici, contro i quali ordinariamente l'antifebbrina si mostra efficacissima.

C) Come antireumatico. — Nella poliartrite reumatica, infatti, l'an-

tifebbrina spesso si è mostrata utilissima, sia a combattere i fenomeni febbrili, sia a combattere i dolorifici.

Parecchi osservatori vorrebbero addirittura attribuire all'acetanilide un valore specifico in questa infermità. Così Riese e Weinstein sostengono con convinzione questo modo di vedere ed Eisenhart, il quale l'ha studiata nella clinica di Ziemssen, dividendo completamente queste idee, la ritiene ancora capace di essere un buon mezzo profilattico contro le recidive. Malgrado, però, questi entusiasmi, non pare possa ritenersi superiore ai preparati salicilici. Tale è la convinzione che me ne sono fatta. Graziadei, poi, risolutamente afferma di averla trovata a quelli inferiore.

D) Come antisettico in chirurgia. — Venne raccomandata a tal uopo da Krieger e da Herczel, il quale la usò in soluzioni al $^1/_2$ p. $^0/_0$ per irrigazioni permanenti. Luke, però, ha trovato che l'acetanilide non si scioglie nelle secrezioni delle ferite e che il suo uso non è seguito da buoni effetti.

Modo di somministrazione e dosaggio. — L'antifebbrina, causa la sua poca solubilità, viene di preferenza usata per la via gastrica, in polvere, somministrata con ostie od in pillole.

Raramente si applica per clistere: non viene usata per via ipodermica. Le dosi per gli adulti oscillano da 0,20 a 0,50. È bene ordinariamente non oltrepassarle.

In una giornata se ne possono somministrare gr. 1-1 e $^1/_2$. Nei bambini fino ai 3-4 anni, dosi di 0,05-0,15, non più di 0,30 in una giornata. Nei ragazzi più innanzi negli anni, dosi di 0,10-0,20, non più di 0,40-0,60 in una giornata. Nei bambini il farmaco esplica la sua azione più rapidamente che negli adulti: ordinariamente, già 20 minuti dopo la presa del rimedio. È bene avere l'avvertenza di non somministrare mai le dosi massime prima di non avere veduto quale sia l'effetto di una dose minima. Ed è bene altresì propinare da principio le dosi isolate e non darne mai una seconda fino a che non siasi esaurita l'azione di quella antecedentemente adoperata. Solo quando si è acquistata l'espesperienza del modo di agire, nella fattispecie si possono dare dosi riavvicinate con quel metodo che io chiamo subentrante e basato sulla somministrazione di più dosi successive innanzi che siasi esaurita l'azione della precedente. E ciò allo scopo di averne l'azione sommata. Procedendo con queste cautele, non si avranno mai a lamentare fenomeni di collasso od altri accidenti spiacevoli: accidenti i quali provengono dalla sconsigliata amministrazione del farmaco e che ad ogni modo si eliminano prontamente e spontaneamente, solo che se ne sospenda l'uso. Gli eccitanti alcoolici, del resto, possono essere utili a combattere gli effetti depressivi che, per avventura, si estrinsecassero in modo esagerato.

Bibliografia principale. — A. Cahu, *und* P. Hepp, *Das antifebrin, ein neues Fiebermithel.* Centralbl. fur Klin. Med. 1886, 33. — *Ueber antifebrin* (Acetanilid) *und Verwandte Körper*. Berl. Klin. Wochenschrift, 1887, 1 *und* 2. — G. Krieger, *Antifebrin* (Acetanilid) *als antifebrile und antisepitcum.* Centralbl. f. Klini. Medicin. 1886, 33. — R. Lepine, *Sur l' action. physiologique et thérapeut. de l' acetanilide.* Revue de médicine, 1887, 4 u. 6. — G. Fischer, *Antifebrin gegen lancinirende Schmerzen*, Münch. med. Wochensch. 1887-23. — Articolo acetanilide, *nel Dictionnaire de thérapeutique di* Dujardin-Beaumetz. — P. E. Livierato, *Azione dell'acetanilide* (antifebbrina) *sul ricambio materiale nell' uomo sano.* Dalla Clinica medica del prof. Maragliano. Riforma medica 1886 e lavori dell'Istituto di Clinica medica dell'Università di Genova, anno scolastico 1886-87. — Pavesi, *Sul passaggio dell'antifebbrina nelle urine*, ibidem. — Livierato e Predazzi, *Sull' azione biologica e terapeutica dell' acetanilide* (antifebbrina) ibidem.

Formola 1.ª — Antifebbrina 0.50

Per una cartina.

Contro la febbre in genere, da ripetersi solo quando la prima dose abbia esplicata la sua azione massima e la temperatura si mostri nuovamente proclive ad ascendere. — Si può ripetere 4-5 volte nella giornata.

Si prenda in ostia. Maragliano.

Per adulti.

2.ª — Antifebbrina 0.50

Acqua di fonte 100

Per clistere.

Per adulti. Eisenhart.

3.ª — Antifebbrina 2.00

Zucchero polverato.

Gomma arabica aña 1.00

Acqua distillata q. b.

Fa pillole uguali N. 20.

3-5 al giorno.

Per adulti. Loebisch.

VIII.

FENACETINA

o

ACETFENITIDINA $C_6H_4 < {OC_2H_5 \atop NH.(CH_3.CO)}$

Parte farmacologica (del prof. P. ALBERTONI). — È un fenolo etilizzato e contiene come l'acetanilide il radicale acetile.

Cristallizza in aghi scolorati, poco solubile nell'acqua, solubile nell'alcol e nell'etere, negli olii e nella glicerina a caldo, ma se ne separa col raffreddamento, insolubile nei liquidi acidi ed alcalini e ne' succhi digerenti. Fonde a 135°. Dà la reazione dell'amidofenolo, ma *previa bollitura con acido cloridrico*, cioè colorazione rosso-bruna con bicromato potassico e fenolo, che passa al bleu-verde con ammoniaca.

Secondo esperienze di Hinsberg e Kast, di Kobler, di Hoppe, di Ghoarghievski, di Livierato nella clinica di Maragliano ed altri, la fenacetina a dosi di gr. 0,1-0,3 nei bambini, di 0,25-0,70 negli adulti sani, non produce modificazioni apparenti dell'organismo.

Queste stesse dosi, invece, nel febbricitante, specialmente nella tisi, nel tifo, determinano un abbassamento di temperatura di 1-3 centigr., che dura 8-10 ore, ed è ordinariamente scompagnato da disturbi. La pressione e l'impulso cardiaco si conservano validi, normali. La produzione del calore è diminuita. La quantità di urea e di CO_2 eliminati scemano: soltanto in qualche caso, in cui si produce cianosi, cresce l'eliminazione dell'urea (Livierato).

Il disperdimento del calorico aumenta sotto la sua azione, aumenta la temperatura periferica, come ha dimostrato Bozzolo e si dilatano i vasi cutanei come risulta dalle ricerche pletismografiche fatte nella clinica di Maragliano.

A grosse dosi di 1-2 gr. nelle persone sane, più facilmente se nervose, produce stanchezza, sbadiglio, sonnolenza, ed è a queste stesse dosi un buon antinevralgico e nervino.

I disturbi che si osservano per l'uso della sostanza, sono: nausea, vomito, vertigini, brividi, sudore, esantema cutaneo analogo a quello prodotto dall'antipirina. Nei cani, mentre dosi di gr. 0,15-0,30 vengono benissimo tollerate, quantità maggiori di 2-3 gr. dànno fenomeni di avvelenamento, sonnolenza, incesso incerto, vomito, dispnea, cianosi delle mucose. In queste condizioni il sangue contiene metaemoglobulina, per cui la fenacetina è un veleno ematico.

L'orina, dopo l'uso di fenacetina, riduce il reattivo cupro-potassico,

ma non per questo contiene zucchero, perchè non dà la reazione della fenilidrazina di Fischer. Essa viene eliminata in parte inalterata e in quantità maggiore combinata all'acido solforico. Infatti, l'estratto etereo dell'orina bollito con acido cloridrico e trattato poi con bicromato potassico e fenolo, si colora in rosso-violetto, ma se si fa poi bollire l'orina stessa con acido cloridrico si ha ancora la stessa reazione più intensa.

Parte clinico-terapeutica (del prof. E. Maragliano). — **Generalità.** — La fenacetina dalla esperienza già fattane, deve ritenersi un buono e potente rimedio antipiretico.

La sua azione nei febbricitanti comincia a svolgersi 30-40 minuti dopo la sua somministrazione e raggiunge la sua potenza massima 2-3-5 ore dopo e talora anche 8 ore dopo dacchè venne somministrata.

La discesa della linea termica avviene gradatamente e accompagnata da sudore, da dilatazione dei vasi cutanei, come fu dimostrato dalle ricerche pletismografiche fatte dal dott. Predazzi nella mia clinica, da aumento della temperatura cutanea, come venne dimostrato dalle ricerche del dott. Pesce nella clinica di Bozzolo, da diminuzione nella frequenza del polso che si fa meno frequente, più ampio e dicroto (Assanti e Pesce). La ripresa della temperatura quando l'azione della fenacetina è esaurita, ha luogo gradatamente e d'ordinario senza brividi o con pochi brividi, il che costituisce un grande vantaggio di questo farmaco sopra parecchi altri congeneri. Il ritorno alla cifra iniziale ha luogo ordinariamente nello spazio di 2-3 ore.

Dalle ricerche praticate nella mia clinica è risultato che dosi isolate di 0.25 possono apportare un'abbassamento da 0.5 ad 1.8; che dosi di 0.50 possono abbassare la temperatura fino a 2.2; che dosi di 0.75 sono capaci di abbassarla a 2.7; che dosi di 1.00 possono portare abbassamenti perfino di 4 gradi.

L'azione del farmaco non è, dal punto di vista antipiretico, costante in ugual modo in tutti gli infermi ed in tutti i momenti nei quali è somministrato. È, anzitutto, a ritenersi che, come, del resto, avviene per tutti i rimedii congeneri, gli effetti maggiori si hanno quando il farmaco è somministrato nel momento in cui la temperatura ha raggiunto il suo acme ed ha tendenza a discendere, di quello che se propinato quando la curva termica è nel suo periodo ascendente.

La fenacetina si elimina rapidamente dall'organismo. Già 30-45 minuti dopo la sua ingestione se ne trova la presenza nelle orine sotto forma di acido paraamidofenolsolforico. Dalle ricerche in proposito fatte nella clinica di Bozzolo, è risultato che il massimo di eliminazione ha luogo 4 ore dopo la ingestione di 50 centigrammi e 7-8 ore dopo la ingestione di 1 grammo, indi la reazione s'indebolisce gradatamente ed è ancora apprezzabile nell'orina secreta, 30-34 ore dopo l'ingestione di 0.50 e 48 ore dopo per le dosi di 1 grammo. Il metodo seguito per riscontrarla fu quello di Muller e di Matusovszky.

Si versa l'urina in un tubo da saggio, vi si aggiunge un quarto del suo volume di acido cloridrico concentrato, e si fa bollire per alcuni minuti; indi si lascia raffreddare completamente, ponendo a tal uopo il tubo nell'acqua fredda. Ciò fatto, si versa sulla miscela un quarto circa di una soluzione di acido fenico al 3 $^0[_0$, e vi si aggiunge una goccia di soluzione di acido, oppure di percloruro cromico di ferro). Esistendo il paraamidofenolo, la miscela assume una tinta *rossa*. Ora se questa si rende alcalina aggiungendo cautamente alcune gocce di ammoniaca, compare là dove queste cadono una magnifica tinta *azzurro-verdognola*. Ciò è dovuto al fatto che il paraamidofenolo ossidato con fenolo e acido cromico, dà luogo alla formazione di una sostanza colorante, l'*indofenolo*, il quale in soluzione acida si presenta rosso, ed in soluzione alcalina azzurro.

Cesari e Burani osservarono che l'eliminazione può avvenire anche per mezzo della secrezione lattea ed invero trovarono le reazioni del farmaco nell'orina di un poppante di 2 mesi la cui nutrice aveva a scopo terapeutico preso l'acetofenitidina.

La rapidità di eliminazione segnalata spiega il perchè le dosi ripetute del farmaco non abbiano effetto cumulativo. Perchè, infatti, si possa sommare l'azione di due dosi di fenacetina è necessario somministrarle ad intervallo minore di 1 ora ed anche a così brevi intervalli la somma di azione non è che parziale. E, infatti, ha un effetto assai maggiore una quantità minore somministrata tutta in una volta, che una quantità maggiore somministrata in due o più dosi.

L'essere la fenacetina, come i lettori hanno potuto vedere nella parte farmacologica, classificata tra i veleni ematici, autorizza la domanda se per avventura non possa esserne pericolosa l'applicazione terapeutica.

L'osservazione clinica è completamente rassicurante a questo proposito. Le stesse ricerche sull' azione biologica del farmaco avevano dimostrato che solo dosi di 2-3 grammi erano capaci di dare luogo a fenomeni di avvelenamento nei cani, di guisa che facendo la debita proporzione di peso, già a priori se ne deve dedurre, che solo dosi di 7-8 grammi potrebbero spiegare effetti perniciosi nell' uomo. Le dosi quindi che si usano a scopo terapeutico non maggiori di 1 grammo negli adulti e ripetute solo 2-3 volte per giorno al massimo, rendevano già presumibile l' innocuità terapeutica del farmaco. Ad ogni modo le ripetute somministrazioni che oramai vennero fatte, hanno dimostrato che nessun fenomeno spiacevole accompagna il suo uso terapeutico, quando questo viene proporzionato alla resistenza termica degli ammalati. Io che ho adoperato la fenacetina su vasta scala non ebbi mai a vederne fenomeni molesti, come non ne videro Bozzolo, Kobler ed altri. Hoppe in qualche soggetto molto debole ebbe solo a notare qualche volta soltanto sudore profuso, stanchezza e ronzio d'orecchi. E. Müller dopo le quan-

ACCA... TORINO DI MEDICINA

tità quotidiane di 6-8 grammi vide cianosi e la comparsa di metaemoglobina nel sangue, fatto il quale non deve certo sorprendere. Qualche volta Jacks vide nei bambini per dosi di 0.10-0.20 fenomeni di marcata depressione, fatto che può trovare la sua spiegazione nell'età e nella natura dei morbi da cui i suoi pazienti per avventura erano affetti.

Tutti questi fatti eccezionali, però, valutati alla stregua di una sana critica e di fronte alla larga esperienza che ormai si ha del farmaco, non possono e non debbono impressionare il clinico e solo devono mantenere sempre viva la memoria della necessità di proporzionare sempre la somministrazione dei rimedii antipiretici alla resistenza termica degli ammalati.

Per la somministrazione della fenacetina non si notano mai apprezzabili disturbi gastrici, nè nausea, nè vomito, nè segno molesto alcuno: tale è il risultato dell'esperienza mia, di Bozzolo e d'altri.

Hoppe una volta solo ebbe a vedere nausea. Da questo lato quindi la fenacetina è di gran lunga superiore all'antipirina che spesso dà luogo a disturbi gastrici, mantiene senso di nausea e sveglia qualche volta conato di vomito anche quando è somministrata per clistere. Quel senso di spossatezza che spesso gl'infermi accusano dopo la somministrazione dell'antipirina, non viene accusato dagli infermi che hanno preso la fenacetina. Colla fenacetina si possono fare cure prolungate per molto tempo senza che ne vengano danni agli ammalati e ciò si comprende tenendo conto della rapidità con cui il farmaco si elimina dall'organismo. Io ho sottoposto ammalati per molti giorni consecutivi all'uso di questo farmaco ed ho potuto dallo studio del sangue fatto in essi desumere che non si determinano per esso nè alterazioni morfologiche nè numeriche nè cromatiche. Bozzolo dopo aver dato ad un infermo di tetania 53 grammi del rimedio in 19 giorni, dopo averne dati ad un altro affetto da neurite 36 in 12 giorni, non ebbe a notarne inconveniente alcuno.

Un fatto che a norma dei pratici merita di essere segnalato è questo: che qualche volta, sebbene raramente, si può avere, in seguito alla somministrazione della fenacetina, la comparsa di un esantema. Lo vide in un caso Hoppe, in un altro Valentin ed in tre casi Bozzolo. In due degli ammalati di Bozzolo, al principio della cura ed avendo essi ingerito 1,50 - 2,00 nello spazio di 4, 5 ore, comparve un' eruzione di aspetto granulare con piccole vescichette sierose in corrispondenza della faccia posteriore delle coscie della parte anteriore, superiore del torace. In un altro degli infermi di Bozzolo l' eruzione era morbilliforme e si vide in tutti i punti che subivano la compressione degli abiti. In tutti e tre le manifestazioni cutanee erano accompagnate da notevole senso di prurito, mentre, invece, non era comparsa secrezione di sudore nè alcun altro disturbo. Gli esantemi si dileguarono sempre dopo alcune ore e non riapparvero più negli stessi individui durante il periodo della

cura. In uno di essi neppure 3, 00 di farmaco propinato nel periodo di 24 ore, riuscirono a far ricomparire l'eruzione.

Applicazioni terapeutiche. — La fenacetina fu usata:

a) *Contro la febbre intermittente miasmatica* nella quale alla dose di gr. 0,50-0,75 serve a troncare l'accesso ed anche a prevenirlo, quando venga somministrata appena sorgono i prodromi febbrili. Non ha, però, la potenza della chinina, perchè non modifica punto gli accessi successivi.

b) *Nella febbre tifoide.* Alla dose di gr. 0,50-0,75 apporta un abbassamento di temperatura che talora può raggiungere i due gradi. Moeller che l'ha usata su vasta scala in questa malattia, ha acquistato, però, la convinzione che non sia possibile per suo mezzo ottenere apiressia durevole e costante. Non ha, però, somigliantemente alla antipirina ed antifebbrina alcuna influenza sul decorso del morbo.

c) *Nella febbre etica,* che cede prontamente alla fenacetina. Bastano dosi di gr. 0,25-0,50 per apportare un abbassamento di uno o due e talora di tre gradi. Con dosi subentranti di gr. 0,25 si possono mantenere apiretici completamente gli infermi e bastano spesso 3-4 dosi di gr. 0,25 somministrati ogni tre ore.

Se si somministra poi il farmaco prima dell'accesso febbrile, si riesce a ritardarlo per alcune ore, ma se non si somministra una nuova dose innanzi che l'azione della precedente sia esaurita, la febbre viene e talora anche con maggiore intensità e preceduta da qualche brivido. Non bisogna dimenticare che spesso i tubercolosi per il loro deperimento hanno una bassa resistenza termica: in essi quindi è sempre bene valersi delle piccole dosi in principio per salire alle maggiori in seguito.

d) *Contro il reumatismo articolare* nel quale la fenacetina riesce un potente rimedio, oltrechè per la sua azione antitermica, per le sue qualità antireumatiche ed antineuralgiche. Dosi di gr. 0,50-0,75 abbassano la temperatura di 1-2 gradi.

Sotto l'uso metodico della fenacetina i dolori articolari si attenuano fino dal primo o secondo giorno per iscomparire del tutto dopo tre o quattro giorni.

e) *nella febbre pneumonica* contro la quale la usarono Kobler, Bozzolo ad altri con limitato beneficio, *f*) *nell' eresipela, nella pioemia, nell'angina flemmonosa nel vaiuolo* per combattere la febbre sintomatica di queste malattie, con efficacia specialmente nell'angina flemmonosa, come potè constatare Bozzolo.

g) *Come analgesico.* A questo scopo è capace di sviluppare effetti analoghi a quelli dell'antipirina e dell'acetanilide. Venne, infatti, adoperata contro i dolori folgoranti della tabe dorsale che è capace di calmare rapidamente nelle nevralgie, nelle neuriti, nell'emicrania, nella cefalea; nei dolori determinati da aneurismi aortici e nella poliuria nervosa. Le proprietà nervine sono così spiccate in questo rimedio che Moeller lo dichiara superiore all'acetanilide ed all' antipirina.

Modo di amministrazione e dosi. — La fenacetina si usa quasi esclusivamente in polvere che viene somministrata in ostia a causa della sua poca solubilità nell'acqua a temperatura ordinaria, che rende poco applicabile il farmaco alla via ipodermica ed anco a quella rettale.

Le dosi che si usano sono di 0,25-0,50-0,75-1,00 ciascuna, ripetute 3-4 volte al giorno. È bene cominciare dal somministrare dosi uniche ed aspettare a dare una dose successiva, quando quella precedente ha già esaurita la propria azione. Solo quando si è accertata la misura della depressione che nella fattispecie una dose unica determina, si possono usare dosi ripetute ed in modo subentrante per averne l'azione continuata.

Nei bambini si somministra $^1/_3$-$^1/_2$ delle dosi indicate per gli adulti a seconda dell'età.

Nel somministrare dosi ripetute del farmaco, è necessario ricordare che, come già si è detto, l'azione sommata non si ha che per le dosi date a brevi intervalli minori di 1 ora, vista la rapida eliminazione del farmaco. È bene quindi dare subito in una volta quella quantità che l'esperienza ha mostrata necessaria ad ottenere l' effetto antipiretico desiderato e volendo avere effetto prolungato, propinare una seconda dose innanzi che l'effetto della precedente siasi esaurito.

Quando si usa il rimedio come nervino in soggetti, del resto, sani ed apiretici, si può essere più larghi nelle dosi.

Bibliografia. — Dr. G. Kobler, *Das Acetphenidin als Antypireticum Wiener Medicin. Wochenschrift*, N.° 26 u, 27, 1887. — O. Hinsberg u. G. Kast, *Ueber die Wirkung des Acetphenidin*, Centralbl. f. die med. Wissenschaften 26, Febb. 87. — Dr. Hugo Hoppe, *Ueber dei Wirkung des Phenacetin Therap. Monatshefte* April, 1888. — Dr. Friedrich Moeller, *Ueber Acetphenetidin Therap. Monatshefte*, August, 1888. — R. Lépine, *Sur le traitement de la fièvre typhoide avec la phénacetin*, La semaine médicale, 21 Déc. 1887. — Maragliano, *Fenacetina, sua azione biologica e terapeutica*, Lezione di chiusura al corso di Clinica medica generale, 21 Giugno 1888. — P. E. Livierato, *Azione sulla Fenacetina sul ricambio materiale dell'uomo sano*, Genova, 1888. Atti della R. Accademia medica di Genova. — Bozzolo, *Comunicazione all'Accademia medica di Torino*, 1888. — Pesce ed Assanti, *Paracetofenitidina*, Archivio italiano di Clinica medica, 1889.

IX.

ACETOFENONE. IPNONE $C_6 H_5 CO, CH_3$

PARTE FARMACOLOGICA

del Prof. ALBERTONI.

L'acetofenone o metilfenilacetone venne scoperto da Friedel nel 1857 e introdotto in terapia da Dujardin-Beaumetz nel 1885, che lo denominava ipnone per le sue proprietà fisiologiche.

Appartiene al gruppo dei *ketoni misti*, in cui una affinità del gruppo CO è saturata dal fenile $C_6 H_5$, la seconda dal metile CH_3. Il metilfenilacetone si può considerare anche come un' aldeide acetica in cui l'H del gruppo aldeidico è sostituito dal radicale $C_6 H_5$

CH_3	CH_3
COH	$CO.\ C_6 H_5$
aldeide acetica	ipnone

L'affinità chimica coll'aldeide, di cui sono ben conosciute le proprietà anestetiche ed ipnotiche, portava facilmente a pensare che l'ipnone avesse le stesse virtù.

L'ipnone si prepara distillando una miscela di benzoato ed acetato di calcio: cristallizza in grosse tavole, incolore, fusibili a + 14; bolle a 199-200, poco solubile nell'acqua, facilmente solubile nell'alcole, nel cloroformio e negli olî. Reagisce neutro.

Secondo Dujardin-Beaumetz e Bardet, nell'uomo 20 centgr. d'ipnone producono un sonno tranquillo, non susseguito da disturbi, che comincia 20 minuti od un'ora dopo la somministrazione del medicamento. L'effetto ipnotico non è costante e manca qualsiasi azione analgesica, per cui il medicamento non serve quando vi siano dolori, tosse. Si stabilisce facilmente un'abitudine alla sostanza (Seifert).

Il sonno si attribuisce ad anemia cerebrale, a diminuzione dell'eccitabilità cerebrale.

Grosse dosi abbassano la pressione sanguigna, alterano la respirazione, diminuiscono l'eccitabilità del vaso, e rendono il sangue oscuro (Laborde).

L'acetofenone si trasforma nell'organisimo animale in anidride carbonica ed acido benzoico e si elimina per le orine allo stato di acido ippurico (Nenkite Popoff).

Applicazioni terapeutiche. Modo di amministrazione e dosi

del Prof. Maragliano.

L'ipnone venne somministrato come rimedio ipnotico:

a) *Negli alienati*, nei quali si ebbero risultati contradditorì dai differenti psichiatri che lo hanno usato. Lailier ne avrebbe osservati effetti assai marcati, Magnan ed altri, invece, non ne ebbero vantaggio alcuno, tantochè ne venne concluso non potersi neppure considerare come ipnotico.

b) *Negli alcoolisti.*

c) *Nei casi varii in cui si ha indicazione di combattere la insonnia.*

Complessivamente questo rimedio non ha acquistato il favore dei pratici e non pare destinato ad assumere un posto stabile nella terapeutica.

L'ipnone, a causa della sua azione irritante sulla mucosa gastrica, si amministra commisto ad olio oppure emulsionato. Uno dei modi più comodi di usarlo è quello delle capsule gelatinose che ne contengono 0,05 ciascuna, commisto a glicerina o ad olio di mandorle dolci. Altri mezzi di somministrazione, come quello della via ipodermica o del retto, non sono a consigliarsi. La dose è di 0,10-0,15 da ripetersi due-tre volte all'intervallo di $^1/_2$-1 ora dall'una all'altra.

Bibliografia. — Dujardin Beaumetz e Bardet, *Sur l'hypnone*, Bull. de thér. 15 Janv. CX. pag. 1. — L. Hirt, *Das Hypnon als Hypnoticum*, Breslauer ärztl. Zeit. 1886. N.° 6. — Mairet e Combemalle, *De l'emploi de l'acetophenone en aliènation mentale*, Archiv de neuroiog. Janv. 1887. — Haus Rottenbiller, *Zur Wirkungsweise des hypnon bei Geisteskranken*. — Erlenmeyer' s *Centralbl. fur Nervenkrankheiten*, ecc. 1887, 11. — Grasset, *Compt. rendu Soc. de biologie*, 1885.

Formola — Ipnone goccie 20 (1 goccia equvaile a 0.025)

Olio di mandorle dolci.
Gomma arabica aña 10.00
Sciroppo di cedro . . . » 60.00
Acqua distillata » 120.00

Mesci fa emulsione.
Se ne prenda una quarta parte fino a metà in una volta.

Vigier.

X.

DIOSSIBENZOLI

Prof. P. Albertoni.

I tre isomeri *pirocatechina, idrochinone e resorcina* nascono tutti dal benzolo per sostituzione di due atomi d'idrogeno col gruppo idrossile. Varia in essi solo la posizione reciproca degli idrossili.

Brieger ha comparativamente studiato l'azione dei tre isomeri negli animali. Tutte le esperienze dimostrano che la pirocatechina agisce più intensamente venefica, dopo essa l'idrochinone, mentre la resorcina è la meno venefica.

XI.

IDROCHINONE $C_6 H_4 {OH_1 \atop OH_4}$ (PARADIOSSIBENZOLO)

P. Albertoni e E. Maragliano.

Farmacologia, applicazioni cliniche, e dosaggio. — L' *idrochinone* cristallizza delle soluzioni acquose in prismi esagonali, fonde a 160° centigr. Cento p. di acqua a 15°, sciolgono 5,86 p. idrochinone: la soluzione annerisce cogli alcali, riduce a freddo il reattivo Fehling e il nitrato d' argento a caldo.

Baumann e Preusse richiamavano l'attenzione sull'*idrochinone*, dimostrando che questo corpo si trova nelle orine dopo l'uso del fenolo.

Alcune applicazioni terapeutiche dell'idrochinone vennero tentate da Brieger, seguito poi da Seifert, Silvestrini e Pichini, Alivia ed altri.

Soluzioni d'idrochinone dell'1-2 % riuscirono utili nella gonorrea. L'uso esterno dell'idrochinone è da raccomandarsi, perchè esso non produce nè dolore, nè irritazione della parte, mentre è un attivo antisettico. Secondo Forster, l'idrochinone è molto conveniente per la medicazione antisettica dell'occhio. Segnalati servigi offre nella cheratite infettiva e parassitaria. Esso limita la secrezione e non irrita affatto la congiuntiva e la cornea. Mentre per efficacia antifermentativa eguaglia il fenolo, lo supera per la mancanza d'azione locale, supera l'acido borico per la sua solubilità nell'acqua.

Brieger ha esperimentato il medicamento in 24 casi di tifo: dosi di grammi 0,40-0,60, o dosi di gr. 0,20 per iniezione sottocutanea, esercitavano una pronta azione sulla temperatura nel periodo di remissione: nel principio del processo tifico anche per dosi di un grammo, la temperatura diminuiva soltanto di poco. Invece si presentavano facilmente collasso, delirî, brividi col diminuire della temperatura.

Seifert ed altri, però, non ebbero a notare i perniciosi effetti segnalati da Brieger. Internamente, oltrechè nella tifoide, fu usato nella poliartrite reumatica acuta, nella pneumonite, nella tubercolosi, nella scarlattina, nell'erisipela e nella difterite. In complesso, sebbene per mezzo di questo farmaco si possano ottenere abbassamenti di temperatura, pure esso è generalmente abbandonato per la poca sicurezza dei suoi effetti e per le molestie che arreca agli ammalati, per la poca durata della sua azione antipiretica.

Il rimedio si può usare in polvere od in soluzione, per la via ga-

strica. Le dosi da consigliarsi sono di 0,10-0,25,-0,50, ripetute più volte anche di ora in ora, fino ad usarne 2-3 grammi nel corso della giornata. Le polveri si somministrano in ostia od in capsule. Si può amministrare anche per via ipodermica con soluzioni al 10 %. Si inietta 1-2 grammi di soluzione per volta, ripetendo in due o più volte nel corso di una giornata. Due grammi di questa soluzione per via ipodermica equivalenti a 0,20, sviluppano una azione di 1 grammo somministrato per la via gastrica.

Anche pel retto può essere usato l'idrochinone, in clisteri di 1 grammo ciascuno in 50-80 di acqua, ripetuti due volte nello spazio di 1 ora. Esternamente si usa in soluzione di 1-3 % come disinfettante.

Bibliografia. — L. Brieger, *Zur kenntnis des physiologischen Verhaltnits des Brenzcatechin, Hydrochinon und resorcine, etc.* Archiv. f. Anat. und physiol. 1879. — A. Steffen, *Ueber conchinin. und Hydrochinon*, Jahrb. f. Kinderheilk. XVIII. Bd. Heft. I. — Silvestrini e Picchini, *Dell' idrochinone*, Ricerche cliniche esperimentali. Il Morgagni, 1887 fasc. 1, 2.

Formola. — Idrochinone 3.00
Acqua dìstillata 150.00
Sciroppo di cedro 20.00

Un cucchiaio da zuppa ogni ora nel reumatismo articolare acuto.

Seifert.

XII.

RESORCINA $C_6 H_4 \genfrac{}{}{0pt}{}{OH_1}{OH_3}$ (META-DIOSSIBENZOLO)

Parte farmacologica

del Prof. P. Albertoni.

Medicamenti d'antico uso, come il galbano, la gomma ammoniaca e l'assa foetida, dànno resorcina per la fusione con potassa caustica.

La resorcina cristallizza, fonde a 110^0 centig., si scioglie nell'acqua, nell'alcool e nell'etere, non si scioglie nel cloroformio. La soluzione acquosa dà un color violetto con percloruro di ferro, riduce a caldo la soluzione ammoniacale di nitrato d'argento ed il liquido di Fehling.

Andeer eseguiva nel 1877 le prime ricerche sulla resorcina, pensando che questa sostanza potesse possedere le azioni del fenolo, col quale è affine per costituzione chimica. Le esperienze confermarono tale veduta.

La resorcina in soluzione dell'1 $^0/_0$ impedisce lo sviluppo dei bacteri, coagula e precipita l'albumina ed è il reattivo più sensibile per gli albuminati alcalini. Si unisce, particolarmente in presenza di alcali liberi, con facilità ai grassi ed ajuta ad emulsionarli (Andeer).

Nell'uomo sano la resorcina a dosi medicinali, fino a 5 grammi, non esercita influenza sul polso, sulla temperatura, sullo stato generale: al più produce un poco di ronzìo d'orecchi e di vertigine. Secondo le esperienze di Andeer sopra sè stesso, a 10 grammi produce scintille davanti agli occhi, vertigini, salivazione, sudore, perdita di coscienza, convulsioni, contratture, respirazione stertorosa. La guarigione fu perfetta. Invece, in una ragazza di 19 anni, otto grammi di resorcina produssero vertigine, grande indebolimento dell'azione cardiaca ed abbassamento di temperatura a 34, 4^0 centg., senza convulsioni.

Mezzo grammo di resorcina in un coniglio di media taglia non produce disturbi, 1 gr. cagiona convulsioni cloniche.

Localmente applicata, la resorcina cristallizzata cauterizza i tessuti: la sua azione è tanto forte quanto quella del nitrato d'argento, non cagiona dolori e non lascia cicatrici colorate (Andeer).

Le orine già due ore dopo l'assunzione della resorcina, si mostrano colorate in oscuro, perchè una parte di essa si trasforma in prodotti colorati non bene conosciuti, forse in acido pirogallico o sostanze umiche, una si combina all'acido solforico.

Nella febbre, dosi di gr. 0,50 ogni mezz'ora fino a 4 gr. producono

un abbassamento di temperatura di 1-1 $^1/_2$ centgr., che dura da due a tre ore (Jänicke). L'effetto antipiretico è tanto più lieve, quanto minore è l'inclinazione alle remissioni spontanee (Lichteim); il collasso ed altri disturbi sono facili.

Parte clinico-terapeutica

del Prof. E. Maragliano.

Generalità. — Le proprietà potentemente antisettiche di questo farmaco, hanno fatto, al principio della sua introduzione nel campo della terapia, concepire molte speranze, le quali, però, in verità, specialmente per quanto riguarda il suo uso interno, non vennero confermate.

La sua azione sulla temperatura febbrile che ha fatto pensare a qualcuno di potere fare della resorcina un rimedio antipiretico, è molto discutibile. L'abbassamento termico che per essa si può ottenere, è transitorio, non dura d'ordinario mai più di due ore e poi la temperatura ritorna alla cifra primitiva e talora anche la oltrepassa.

La ripresa febbrile ha luogo talora lentamente, talora pur anche rapidamente con brividi spesso intensi che possono durare persino per lo spazio di un'ora. Si comprende quindi come innanzi a tanti altri antipiretici di più attiva e durevole azione, la resorcina sia stata messa da banda nella terapia della febbre in genere.

Anche la speranza concepita che la resorcina per le sue proprietà antisettiche potesse giovare come rimedio causale nel trattamento delle malattie infettive, è oggimai completamente caduta.

Ordinariamente la resorcina usata nelle dosi terapeutiche non reca apprezzabili molestie, eccettuato qualche ronzìo d'orecchi e vertigini: qualche volta, però, quando ne furono spinte un po' oltre le dosi, si ebbero a notare effetti molesti caratterizzati da sudori, abbassamento di temperatura, arrossamento del viso, frequenza di respiro, frequenza ed irregolarità di polso, movimenti convulsivi delle mani, indebolimento dell'azione cardiaca, fenomeni, insomma, di generale collasso. Qualche volta si ebbero ancora ad osservare convulsioni, contratture, opistotono, abolizione dei riflessi

L'uso continuato di essa, anche a dosi non elevate, 1.00-2.00 al giorno, può dar luogo a fenomeni molesti: pallore del viso, depressione delle forze, debolezza.

Applicazioni terapeutiche. — La resorcina venne usata:

a) *Esternamente:* 1.° *in ulceri di varia natura:* veneree, sifilitiche, scrofolose; 2.° *in tutti i casi nei quali sono usati i disinfettanti;* 3.° *nelle malattie del naso e specialmente nell'ozena, in quelle auricolari,* specialmente nelle otorree, dove la usarono con vantaggio De-Rossi e Origene Masini. Masini, oltre avere constatata la notevole influenza del

farmaco nel diminuire il fetore dell'ozena, asserisce d'aver anche avuti casi di guarigione radicale. Ad ogni modo, egli poi nota che il farmaco non dà gli inconvenienti dell'acido fenico, dell'acido salicilico, e del permanganato di potassa, perchè queste sostanze a dare risultato si debbono usare in soluzioni troppo concentrate, che poi spesso determinano irritazione della mucosa nasale con starnuti, senso di bruciore, cresciuta secrezione. 4.° Nella blenorragia, specialmente in quella cronica nella quale le iniezioni al 3-4 $^0/_0$ diedero, secondo alcuni, felici risultati, secondo altri effetti discutibili ed incerti. 5.° Nelle varie malattie cutanee croniche e parassitarie. Così diede buoni risultati nella cura dell'*herpes tonsurans* e della *sicosi parassitaria*. In questi casi venne applicata in forma di pasta al 10-25 e perfino al 50 $^0/_0$. Si comincia con la pasta al 10 $^0/_0$ e poi via via si va oltre fino alle più forti, e quando poi si comincia a notare miglioramento ed andamento regressivo del morbo, si ritorna alle più deboli. Nella *ptiriasis versicolor* e nell'*eczema marginato*, fu usata pure con successo. Così pure nella *ptiriasis* del capo, nella *seborrea*, nella *psoriasi*, nell'*eczema* del viso. 6.° Nelle malattie della vescica, dove usata in iniezioni si mostrò spesso utile, applicandola in soluzioni al 5 $^0/_0$. 7.° Nelle malattie uterine e specialmente nella medicazione endo-uterina ove alla dose del 2 $^0/_0$ è preferita all'acido fenico. Fu specialmente usata contro la febbre puerperale e con molto vantaggio. 8.° Nella pertosse, dove le pennellazioni all'1-2 $^0/_0$ direttamente sulle corde vocali vennero applicate con vantaggio. 9.° Nella *difterite* dove la si usò in pennellazioni con soluzioni in glicerina (resorcina 3,00, glicerina 15-25), ripetendole ogni 2-3 ore. 10.° Nell'*erisipela* nella quale Andeer ha fatto pennellazioni con soluzioni acquose al 3 $^0/_0$ e Bogusch iniezioni ipodermiche attorno alla superficie ammalata con una soluzione al 5 $^0/_0$.

I risultati che se ne hanno non sono d'ordinario pari alle lodi con cui venne raccomandata.

b) *Internamente* 1.° Nella febbre tifoide nella quale porta fugaci abbassamenti di temperatura e non dà incoraggianti risultati, malgrado gli entusiasmi di Lichteim e di Cattani. È vero che se ne possono somministrare anche dosi elevate con perfetta tolleranza, ma come antipiretico è in questa malattia inferiore agli altri rimedii, e non ha alcun valore contro la causa del morbo. 2.° *Nella polmonite, nella tubercolosi, nell'erisipela e nella poliartrite reumatica*, dove dà risultati discutibili e poco promettenti. 3.° Nella *febbre intermittente miasmatica*, nella quale avrebbe, secondo quanto asseriscono varî osservatori, proprietà anti-malariche spiccate. Se ne lodarono specialmente Lichteim, Cattani, Brambilla e Bassi. 4.° Nelle *fermentazioni anormali dello stomaco*, dove rende buoni risultati applicata in lavature dello stomaco con soluzioni al 5 $^0/_0$ come fece Andeer, od in dosi di 0,10 in ostia ripetute 2-3 volte, come fece lo stesso. 5.° Nella *dissenteria* usandola per iniezioni intestinali in solu-

zioni al 2 %. 6.° *Nel colera infantile.* Totenhofer in questa malattia ha veduto fino dalle prime somministrazioni cessare il vomito, diminuire il numero delle evacuazioni, attenuarsi ed eliminarsi i fenomeni di collasso. Sopra 91 casi egli assicura di non aver avuto che il 15.4 per % di mortalità.

Modo d'amministrazione e dosaggio. — La resorcina si può usare in polvere, in pomate od in soluzioni acquose. Si può applicare esternamente, somministrarla per le vie gastriche, pel retto, per iniezioni ipodermiche.

Esternamente si usa in soluzione, in pomate od in polvere. Come disinfettanti sono sufficienti le soluzioni all'1-2 %. Per iniezioni vaginali si sono usate perfino soluzioni al 5 %. Per le vie digerenti si può usare in soluzioni acquose, in limonea, in qualsiasi pozione aromatica, in soluzioni dal 2 al 5 % od in polvere somministrata in ostie.

Per il retto in soluzioni acquose al 2-5 %.

Per iniezioni ipodermiche in soluzioni acquose al 3-5 %, perfino 20 %.

Le soluzioni concentrate dànno, però, luogo facilmente ad accidenti locali.

Le dosi per le vie digerenti sono di 0,50-1 ciascuna, ripetute più volte, dandone complessivamente 3-8 ed anche 10 grammi nel periodo delle 24 ore.

Per lavature di stomaco e d'intestini si possono adoperare 300-500 grammi di soluzione al 2-5 %.

Per iniezioni ipodermiche si può usare nella quantità di 0,10-0,30 per dose, ripetendole più volte in una giornata.

BIBLIOGRAFIA. — F. Andeer, *Verhandlungen der schweiz. naturforschenden.* Gesellsch. 1878, pag. 148. — Lichtheim, *Resorcin als Antipyreticum*, Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte 1880, pag. 455. — Andeer, *Ueber das Resorcin*, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1880, pag. 497. — F. Andeer, *Einleitende studien über das Resorcin zur Einführung desselben in die prakt. medicin*, Würzburg, 1880. — Kahler, *Resorcin als Antipyreticum*, Prag. med. Wochensch. 1880. — Dujardin-Beaumetz e H. Callias, *De la Resorcine et son emploi en thérapeutique*, Bull. gén. de thérapeutique. T. CI, pag. 3. — F. Andeer, *Resorcin bei Diphteritis*. Centralb. f. d. med. Wissenschr. 1882, 20. — F. Andeer, *Das Resorcin bei Erysipel*, Wien. Med. Presse 1883, N.° 22. — Letzel *Zur Behandlung der Gonorrhoe mit Resorcin*. Allg. med. Centralb. Zeitg. 1885, 66. — Masini, *La resorcina nell'ozena*, Archivi italiani di laringologia, 15 ott. 1882. — Cattani, *La resorcina nelle malattie cutanee e veneree*, Giorn. ital. delle malattie cutanee e veneree, 1882 — Fubini e Russo Giliberti, *Esperienze comparative tra il grado di velenosità della resorcina, acido fenico*, ecc. Giorn. delle R. Accad. di Med. di Torino, fasc. 8, 1882. — Cozzolino, *La resorcina e la difterite*, Movimento medico-chirurgico, f. 1 e 2, 1882. — Mannino, *La resorcina nella cura dell'epitelioma*, Giorn. delle malattie ven. e della pelle, Fasc. 3, 1882. — Bassi, *La resorcina nelle febbri intermittenti*, Gazz. med. ital. n.° 1 e 2, 1883. — Russo Giliberti, *Studio fisiologico per la resorcina*, Archivio per le scienze mediche, Vol. VII, n.° 11.

Formola 1. — Resorcina pura. 3.00—5.00
Acqua distillata. . . . 100.00
Sciroppo di cedro 10.00

Un cucchiaio da zuppa ogni due ore come antipiretico.

Andeer.

2. — Resorcina. 3.00—5.00
Acqua distillata. 150.00
Sciroppo di cedro 10.00

Contro la febbre malarica, da prendersi epicraticamente in un giorno nelle ore libere da febbre.

Kahler.

3. — Resorcina 20.00—40.00
Vaselina 80.00

Per unzioni.

Loebisch.

4. — Resorcina purissima. 5.00—10.00
Olio di ricino. 45.00
Alcool 150.00
Balsamo peruviano 0.5

Nella caduta dei capegli, per frizioni con panni di flanella, giornalmente sul capo.

Ihle.

5. — Resorcina 0.1
Infuso di camomilla 60.00

Nel colera dei bambini, uno-due cucchiarini da the ogni ora.

Totenhofer.

6. — Resorcina 10.00—50.00
Vaselina 50.00
Polvere d'amido
Ossido di zinco a parti uguali q. b. per far pasta.

Ihle.

XIII.

PIROGALLOLO $C_6H_3\begin{matrix}OH\\OH\\OH\end{matrix}$ TRIOSSIBENZOLO

Farmacologia (del Prof. P. Albertoni). — Cristallizza in laminette splendenti e in aghi fusibili a 115°, di sapore amaro, facilmente solubile nell'acqua, sublimabile all'aria senza decomposizione. In presenza di alcali assorbe l'ossigeno con grande avidità, riduce i sali d'oro, d'argento e di mercurio.

Bovet e Nencki hanno dimostrato che l'acido pirogallico in soluzione dell'1 % impedisce la putrefazione del pancreas e in soluzioni più forti, al 5 %, arresta la putrefazione della carne e del pancreas ed uccide i bacteri. Quest'azione antisettica, come gli effetti dell'acido pirogallico sul generale, si attribuisce alla proprietà che ha di fissare l'ossigeno in presenza di alcali. Già Bernard e Jüdell avevano osservato che negli animali l'acido pirogallico è molto venefico e pericoloso per le alterazioni che induce nel sangue. L'applicazione fattasi dall'acido pirogallico nel trattamento delle malattie cutanee, ha dato campo di osservare lo stesso fatto per l'uomo. Un uomo di 34 anni, al quale Neisser applicava su una metà del corpo un unguento contenente 12 gr. di acido pirogallico, presentò dopo due ore brividi, nausea, vertigine, collapso, sopore, coma, aumento della temperatura a 40,0, e della frequenza del polso a 120, orine nere, albuminose. Prima della morte, avvenuta dopo 84 ore, emetteva orine contenenti sangue disciolto. Besnier ha osservato dei fenomeni d'irritazione gastro-intestinale.

La morte dipende dalla dissoluzione dei corpuscoli rossi, donde emoglobinuria e nefrite, e dalla trasformazione della materia colorante in metaemoglobulina ed altri prodotti.

Il colorito oscuro delle orine è un indizio che conviene sospendere il medicamento. Secondo Bernard, una parte dell'acido pirogallico viene eliminata inalterata: una parte in istato di combinazione coll'acido solforico (Baumann e Herter). Si trova anche tanto nell'orina che nel sangue una sostanza umica.

Applicazioni terapeutiche e dosaggio (del Prof. E. Maragliano). — L'acido pirogallico venne specialmente usato nella cura delle seguenti malattie cutanee:

1.° *Nella psoriasi*, in pomata al 5-10 %. A tal uopo si asportano le squame dalla parte ammalata con lavaggio di sapone ed acqua calda

e poscia si spalma con un pennello la pomata sulla cute inferma, una o due volte al giorno.

2.° *Nel favo, nell'herpes tonsurans, nella ptiriasis versicolor, nell'exema marginato, negli exemi cronici,* valendosi di soluzioni alcooliche all'1-5 %, oppure in pomata.

3.° *Nel lupo volgare, nel lupo eritematoso e nell'epitelioma.*

4.° *Contro le manifestazioni cutanee della sifilide.*

5.° *Nella onychogrifosi e nella ipertrofia degli epitelii,* dove fu prima consigliato da *Campana.*

Fu inoltre raccomandato:

6.° *Contro i catarri vescicali.*

7.° *Contro l'ozena.*

8.° *Contro le ulceri molli e fagedeniche.*

9.° *Nelle emorragie e specialmente in quelle dell'apparecchio respiratorio.*

L'acido pirogallico esternamente viene usato in forma di soluzione alcoolica, di pomate, di gelatine medicinali. — Internamente in soluzione acquosa od alcoolica. — Le pomate si preparano in proporzioni oscillanti dall' 1 al 10 % con vaselina. — Le soluzioni alcooliche per uso esterno dal 5 al 10 %. — Le applicazioni devono essere fatte con molta circospezione per evitare gli effetti tossici ed è bene sempre non farle mai contemporaneamente sopra strati estesi di cute. — Lo stesso dicasi per le preparazioni in gelatina.

Internamente fu usato nella quantità di 0,06 all'ora.

Complessivamente è un rimedio destinato ad avere applicazioni assai limitate nella pratica, dalla quale forse a poco per volta dovrà scomparire, perchè si possono ottenere i medesimi risultati che si hanno con esso per mezzo di sostanze innocue. A combattere l'azione tossica dell'acido pirogallico, quando si manifesti, possono giovare le iniezioni ipodermiche di etere, gli energici rivulsivi cutanei ed anche le inalazioni di ossigeno.

Bibliografia. — A. Farisch, *Ueber die Verwendung der Pyrogallussäure gegen Hautkrankheiten,* Wiener med. Iahrb. 1878, pag. 512. — V. Bouvet, *Ueber die antiseptischen Eigenschaften der Pyrogallussäure,* Lyon médical, 1879, 12. — A. Neisser, *Klinisches und Exsperimentelles zur Wirkung der Pyrogallussäure,* Zeitschr. f. klin. med. I. Bd. I. — Edm. Dubois, *Ueber Anvendung des chrysarobins und der Pyrogallussäure,* Annalen der städt. Kraukenhauser zu München. München 1881, II, Bd.

XIV.

ACIDO BENZOICO $C_6H_5 . COOH$ E BENZOATO DI SODA.

Farmacologia (del Prof. P. Albertoni. — L'acido benzoico libero ed allo stato di etere è molto diffuso in natura e precisamente in prodotti d'antico uso medicinale, cioè nella resina dello Stirax benzoini, di mirra, nei balsami del Perù e del Tolù, nei semi di anice stellato, di pimpinella, nella corteccia di cinnamono, di citrus bergamica, ecc.

Non manca neppure nel regno animale e lo possono contenere le orine degli erbivori, il secreto prepuziale del castoro, le capsule soprarenali. Si ottiene artificialmente in varie maniere.

L'acido benzoico officinale deve essere preparato dalla resina di benzoe mediante sublimazione. Si presenta in cristalli biancastri o giallicci, del gradevole odore di benzoe, fusibili e volatilizzabili senza residuo, solubili in 200 p. acqua fredda e 25 p. acqua bollente, molto solubili nell'alcole, etere, olio di trementina. Si combina cogli alcali e forma dei sali.

Il benzoato di sodio che viene usato in medicina, si prepara mescolando 40 gr. di soda idrata con 122 gr. acido benzoico in poca acqua, poi si evapora. Si scioglie il residuo in poca acqua, si filtra, si aggiunge il 19 % d'alcool. Si evapora e si lascia separare il sale, che è solubilissimo nell'acqua.

L'acido benzoico ha un'azione antiputrida molto spiegata, impedisce lo sviluppo dei bacteri e distrugge l'azione dei virus.

L'acido libero non viene tollerato a grandi dosi, perchè irrita la mucosa gastrica e produce alla dose di 5-15 gr. nausea, vomito, erosioni emorragiche, peso al capo, sudori profusi, copiosa secrezione di muco. Il benzoato di sodio viene tollerato a dosi maggiori: 15 fino a 30 gr. nelle 24 ore non producono disturbi nei sani e nei febbricitanti abbassano la temperatura. Però, a dosi più elevate non manca di riuscire venefico. Iniezioni sottocutanee del 2 % del peso corporeo determinano la morte (Klebs, Kobert, Schulte).

Prima Klebs credeva d'avere nel benzoato un mezzo per saturare l'organismo fino ai limiti da impedire lo sviluppo di bacteri e senza pericolo, donde la applicazione di esso nella tubercolosi polmonale, nella resipola, negli ascessi flemmonosi, nella difterite, con risultati negativi. Sperimentalmente Graham Brown ha dimostrato che conigli impregnati con benzoato di sodio restano refrattarî all'innesto della difterite.

L'acido benzoico compare nelle orine come acido ippurico, ma la sin-

tesi avviene quasi solo in seno ai reni per cui si comprende come esso potesse esercitare la propria azione sull'intero organismo.

Il processo sintetico dell'acido benzoico e glicocolla è espressione dell'attività funzionale degli epiteli renali e serve a misurarla (Schmiedberg e Bunge). Grosse dosi di acido benzoico aumentano l'eliminazione dell'azoto colle orine.

Applicazioni terapeutiche (del Prof. E. Maragliano). Il benzoato di sodio venne usato:

a) *Internamente nella infezione reumatica* e nella localizzazione sua più importante, la poliartrite, dove, però, è assai meno efficace dei preparati salicilici, malgrado che Senator siasi mostrato entusiasta di questo rimedio, specialmente per la sua proprietà di essere tollerato meglio ad alte dosi del salicilato.

2).° *Nella tifoide*, *nell'erisipela*, *nella difterite*, *nella febbre ricorrente* senza vantaggi reali.

3.° *Nel diabete, nella nefrite, nella peritonite*, ma senza veri e costanti risultati favorevoli.

4°. *Nella tubercolosi polmonare* dove si mostrò poco efficace contro la febbre etica a combattere la quale venne specialmente adoperato.

5.° *Come antipiretico* in genere, sebbene poco attivo.

6.° *Nei catarri gastro-intestinali acuti* e specialmente nella diarrea *estiva dei bambini*, con qualche successo.

7.° *Nella pertosse* con dubbii risultati.

8.° *Nella pielonefrite.*

9.° *Nella gotta.*

b) *Per inalazione* con soluzioni nebulizzate al 5 %: 1. *nella tubercolosi polmonare* nella quale, malgrado le speranze che le asserzioni di Rokitansky avevano fatto concepire, non presenta alcun positivo vantaggio. Io stesso che l'ho usato più volte ho potuto convincermene. 2. *Nella tubercolosi del palato*. In un caso di questo morbo si sarebbe mostrato utile.

c) *Per injezioni ipodermiche in nevralgie.*

d) *esternamente per collutorio*, *gargarismo e per iniezioni nell'uretra e nella vagina.*

L'acido benzoico fu tentato in molte applicazioni terapeutiche, ma oggi è quasi completamente abbandonato. Per l'addietro venne usato come mezzo espettorante internamente, specialmente in soggetti deboli, dove qualche volta può rendere realmente buoni servizî e lo si applica ancora qualche volta per inalazioni, sciogliendolo in acqua calda e facendo respirare i vapori sollevantisi dal recipiente allo scopo di disinfettare le vie aeree; *nel catarro bronchiale cronico, nelle bronchi-ectasie, nella gangrena polmonare*. Fu adoperato ancora come eccitante per iniezioni ipodermiche, per pennellazioni nella difterite faringea ed esternamente per lozioni come mezzo disinfettante.

Modo d'amministrazione e dosaggio (del Prof. E. Maragliano). — Il benzoato di soda si somministra internamente in soluzione, l'acido benzoico in polvere con ostie.

Il benzoato di soda si somministra in dosi di 0,10-0,30-0,50-1,00 agli adulti, ripetendole più volte fino a somministrarne 20 grammi nello spazio di 24 ore. L'acido benzoico in dose di 0,05-0,30 per dose fino a somministrare 10-12 grammi nello spazio di 24 ore.

Per iniezioni ipodermiche si usano soluzioni di benzoato di soda al 4 %, iniettandone 1-2 c. c. per volta. Per inalazioni si adoperano soluzioni al 5-10 %.

Per gargarismi e collutorî soluzioni all'1-5 % e così pure per iniezioni nell'uretra e nella vagina.

Bibliografia. — E. Salkowski, *Ueber die antiseptische Wirkung der Salicyl- und Benzöesäure,* Berl. Klin. Wochensc. 1875, 22. — E. Klebs, *Ueber einige therapeutische Gesichtspunkte, welche durch die parasitäre Form der Infections-krankheiten geboten erscheinen* Prag. med. Wochensch. 1878. — E. Salkowski, *Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung in Thierkörper*, ecc. Zeitsch. f. physiol. Chemie 1. Bd. 1. — H. Senator, *Ueber die Wirkung der Benzöesäure bei der rheumatischen Polyarthritis,* Zeitisch. f. Klin. Med. I. Bd. pag. 242. — H. Kobert, *Zur Kenntniss der Wirkung der Benzöesäure. Nach eigenen, in Verein mit.* Schulte. *ausgeführten Untersuchungen,* Schmidt's Iahrb. 1880. — R. Guaita, *Il benzoato di soda nella diarrea estiva dei bambini,* Riv. ital. di terap. e ig. 1884, IV.

Formola 1. — Benzoato di soda. . 10.00—15.00
Acqua distillata
Acqua di menta . . aña 50.00—75.00
Sciroppo di cedro . » 10.00
Tutte le ore un cucchiaio da zuppa.
Nella poliartrite reumatica. Senator.

2. — Benzoato di soda 5.00
Acqua distillata
Acqua di menta. aña 40.00
Tutte le ore un cucchiaino a caffè nei bambini di 1 anno e ½ a 3.
Nella pertosse e nella difterite. Tordeus.

3. — Benzoato di soda. 10.00
Acqua stillata. 180.00
Sciroppo di cedro 20.00
Un cucchiaio da zuppa ogni due ore.
Nella pielonefrite. Loebisch.

4. — Acido benzoico 1.5
Canfora 1.00
Alcool 12.00

Per iniezioni sottocutanee, 1 c. c. per volta come energico eccitante.
Rohde.

5. — Acido benzoico 4.00
Glicerina 30.00

Per pennellazioni faringee nell'angina difterica. Waizenbul.

XV.

SACCARINA SULFINIDE BENZOICA $C_6H_4<_{SO_2}^{CO}>NH$

Prof. P. Albertoni.

Peligot ha da lungo tempo denominato *saccarina* un prodotto che si forma per l'azione della calce sul glucosio e sul saccarosio.

Recentemente C. Fahlberg ha dato questo stesso nome ad un derivato del toluolo.

Dall'*acido ortosolfaminbenzoico* $C_6H_4{}_{SO_2NH_2}^{COOH}$ per eliminazione di una molecola d'acqua, si ha l'acido *anidro-orto-solfaminbenzoico, imide-orto-solfo-benzoico o saccarina.*

Questa sostanza cristallizza in piccoli prismi fusibili verso 200^0 componendosi; si scioglie assai poco nell'acqua fredda, facilmente nell'acqua bollente, in alcol, etere, glicerina. Reagisce acida e si combina cogli alcali, dando dei sali di sapore dolce e più solubili nell' acqua; dà coi ioduri alcoolici dei derivati $C_6H_4{}_{SO_2}^{CO}>N\,CH_{22}+1$. Fusa con potassa caustica, dà acido salicilico, e con acido cloridrico a 150^0 dà ammoniaca ed acido ortosolfobenzoico.

La *saccarina* pare una sostanza destinata a prendere un posto nella terapeutica e nella alimentazione quotidiana dell'uomo in grazia della sua proprietà caratteristica, il *sapore dolce* ancora sensibile in una soluzione neutralizzata di 1:70000 di acqua distillata (Aducco ed U. Mosso), mentre il gusto dolce dello zucchero del commercio si percepisce solo con una intensità eguale quando la proporzione sia di 1:250.

Svariate esperienze di digestione artificiale col succo gastrico mostravano a Stutzer che la saccarina non ha influenza sulla digestione gastrica. Invece, essa alla dose di gr. 0.04 — gr. 0.06 in 100, ecc. di liquido favorisce la metamorfosi dell' amido in zucchero per opera della saliva e se Clemens ebbe un risultato opposto, dipende da non aver neutralizzata l'acidità della saccarina. Ritarda un po' la putrefazione degli albuminoidi, quella dell'orina e la decomposizione di soluzioni di zucchero. Pare che questa azione si eserciti anche nell'intestino, perchè Salkowski sotto l'uso di essa trovò scemata l'eliminazione dell'acido solforico combinato. Una soluzione di gr. 3,20: 1000 acqua, impedisce assolutamente lo sviluppo dei microorganismi. Mercier, Stutzer, Aducco e Mosso, Salkowski ed altri si accordano nel fatto che la saccarina a 1-2 gr. è una sostanza innocente per l'organismo. Viene rapidamente assorbita e com-

pare nelle orine in meno di mezz'ora, non passa nella saliva e nel latte. Non ha alcuna azione sul ricambio materiale, non modifica la composizione dell'orina.

Risulta da queste esperienze che veramente la saccarina può essere usata senza danno alcuno e venire usufruita per *dare il dolce* ai cibi ed alle bevande. Non sostituisce, però, in nessuna maniera lo zucchero come alimento termo-dinamogeno.

Si impiega nei diabetici, volendo dalla loro alimentazione escludere gli zuccari. Viene tollerata bene e solo a 3 gr. produce nausea e peso allo stomaco (Stadelmann, Abeles, Kohlschütter ed Elsasser)

Clemens e Mercier dànno la saccarina (2-5 gr. al giorno) nelle cistiti con fermentazione ammoniacale dell'orina ed hanno veduto diminuire e scomparire i corpuscoli del pus.

XVI.

ACIDO SALICILICO E SALICILATI $C_6 H_4{}^{OH_1}_{COOH}$

Parte farmacologica

Prof. P. Albertoni.

L'acido salicilico, od ortossibenzoico, si trova in istato naturale nei fiori della Spirea Ulmaria, della Monotropa Hypopitus, nella Viola tricolor e nella Gualtheria procumbens allo stato di etere metilico, il così detto olio di *gualtheria procumbens.* Si prepara in grande per via sintetica col metodo di Kolbe, cioè scaldando il fenato di sodio a 180^0 centgr. in una corrente di CO_2; distilla una metà circa del fenolo e rimane il salicilato di sodio.

L'acido salicilico cristallizza in prismi, fonde a 156^0 centigr., è di sapore dolciastro irritante, solubile in 538 p. acqua fredda e 300 p. acqua bollente, facilmente solubile nell'alcool, nell'etere e nella glicerina 1 : 50. Le soluzioni acquose si colorano in bleu violetto col percloruro di ferro, la reazione è ancora sensibile in una diluzione di 1 : 500.000.

Il *salicilato di soda* cristallizza in scagliette di sapore dolce-salato, solubile in 0,9 p. acqua e in 6 p. alcool. La soluzione acquosa concentrata si colora col percloruro di ferro in rosso bruno, quella allungata (1: 1000) in violetto.

L'acido salicilico ritarda ed impedisce l'azione dell' emulsina sull'amigdalina, la digestione peptica, la fermentazione del glucosio, l'inacidimento della birra, la fermentazione dell' orina. Il latte fresco di vacca, mescolato con gr. 0,04 $^0/_0$ d'acido salicilico e lasciato in vaso aperto, coagulà trentasei ore più tardi dello stesso latte senza l'acido. L'aggiunta d'una quantità maggiore d'acido ritarda di più l' inacidimento e la coagulazione del latte. Questo latte ha un buon sapore. La carne fresca, cosparsa d'acido salicilico, si conserva per settimane senza putrefare. Si può quindi levar via l'acido salicilico e la carne resta sapida. Soltanto nel caso che l'acido si salifichi combinandosi ad alcali della carne, questa si altera. Lo sviluppo dei bacteri (micrococcus e microbacterium Billroth) viene impedito dall'acido in una diluzione di 1: 666 e dal salicilato sodico in diluzione di 1: 250; la capacità di moltiplicazione dei bacteri è distrutta dall'acido in diluzione di 1: 312 (L. Bucholtz). Su questi bacteri l' acido salicilico sarebbe, dunque, più attivo che il fenolo, mentre, secondo Samter, lo sarebbe meno rispetto al bacillo del carbonchio, al staphylococcus aureus, al micrococcus prodigiosus ed al streptococcus

erysipelatis. Invece, i salicilati alcalini non agiscono contro le fermentazioni e putrefazioni. Se l'acido incontra nei liquidi ai quali viene mescolato, un alcali, può unirsi al medesimo e, salificandosi, perdere alcune sue proprietà.

In polvere e in soluzione concentrata, l'acido salicilico cauterizza le mucose e produce un vivo bruciore alle fauci, difficoltà di deglutizione, faringite emorragica, erosioni ed ulcerazioni allo stomaco e intestina. Le soluzioni molto allungate dell'acido e i salicilati riescono innocui.

L'acido in diluzioni di 1: 4000 paralizza i movimenti ameboidi dei leucociti nel sangue d'uomo e di coniglio ed impedisce la loro diapedesi nel mesenterio della rana (Prudden).

Le *azioni generali* dell'acido salicilico e dei salicilati sono simili a quelle del chinino. Il loro assorbimento si opera con grande rapidità da tutte le mucose. Nello stomaco dei salicilati può rendersi libero l'acido per l'azione del succo gastrico. Anche quando i salicilati sono iniettati direttamente nel sangue o sotto la cute, si trova acido salicilico libero nello stomaco (Lussana e Ciotto, Leinweber). Nello stomaco e nel sangue l'acido salicilico potrebbe, secondo Feser e Farsky, unirsi ai corpi albuminoidi. Ma è più probabile che esso circoli nel sangue allo stato di salicilato di sodio, sottraendo l'alcali ai fosfati e carbonati del sangue, secondo il seguente processo:

$$\text{I.}\ \underset{\text{acido salicilico}}{\begin{matrix}C_6H_4(OH)\\ COOH\end{matrix}} + \underset{\text{bifosfato sodico}}{Na_2HPO_4} = \underset{\text{salicilato sodico}}{\begin{matrix}C_6H_4(OH)\\ COONa\end{matrix}} + \underset{\text{monofosfato sodico}}{NaH_2PO_3}$$

$$\text{II.}\ \underset{\text{acido salicilico}}{\begin{matrix}C_6H_4(OH)\\ COOH\end{matrix}} + \underset{\text{carbonato sodico}}{Na_2CO_3} = \underset{\text{salicilato sodico}}{\begin{matrix}C_6H_4(OH)\\ COONa\end{matrix}} + \underset{\text{carbonato sodico}}{NaHCO}$$

Acido salicilico libero nel sangue normale non venne mai rinvenuto e gli alcali del sangue sono sufficienti per saturarne grosse quantità. Binz ritiene, però, che continuamente una piccola quantità di acido si renda libera ed allo stato nascente nell'organismo per l'azione di CO_2 sui salicilati. Le esperienze di Kohler hanno dimostrato che questo non si può verificare pel sangue normale, ma bensì pel sangue asfittico. E questo potrà avvenire anche in seno ai tessuti infiammati, dove la tensione del CO_2 è assai maggiore che nei sani. In tale maniera si spiegherebbero i benefici effetti dei salicilati. Certamente si può anche, ad esempio, da una soluzione alcalina di salicilato sodico rendere libero l'acido salicilico mediante una corrente di CO_2, quando la quantità del gas salga a circa il 20 $^0/_0$. Dosi di 3-4 gr. del medicamento possono produrre, come osservava pel primo Bertagnini sopra sè stesso, nausee, pienezza del capo, ronzio d'orecchi e sor-

dità per alcune ore, ambliopia, sudori, aumento della temperatura esterna e lieve diminuzione dell'interna. Questi fenomeni sono indicati col nome di *ebbrezza salicilica* e dimostrano l'azione prevalente della sostanza sul sistema nervoso. Le dosi medicinali hanno poca influenza sulla circolazione (Maragliano), sulla respirazione e sulla temperatura.

Invece, nei febbricitanti la tolleranza del preparato è assai maggiore; il suo effetto sulla temperatura è evidente nel tempo stesso che rallenta il polso e la respirazione. L'apiressia si accompagna a profusi sudori e dipende tanto da accresciuta dispersione, che da scemata produzione del calore. Nei conigli febbricitanti, la dose di 2 gr. diminuisce l'ossigeno consumato; nei conigli sani è senza effetto (Heneijean). A grosse dosi i salicilati dànno luogo ad avvelenamenti. Petersen narra d'un malato di risipela, il quale consumò 22 gr. di salicilato di sodio in sei ore. Si ebbero fenomeni di violenta intossicazione, cioè: dolore di capo, ronzìo d'orecchi, indebolimento della vista, midriasi, strabismo divergente, allucinazioni, loquela difficile, sudori profusi. Questo stato si dissipava dopo alcuni giorni.

Negli animali, le dosi tossiche producono la morte con violente convulsioni, abbassamento della pressione sanguigna, della temperatura (di 3-4^0 centgr.) e rallentamento della respirazione. L'eccitabilità del vago polmonare è diminuita (Köhler) e spiega il rallentamento della respirazione: l'abbassamento della pressione sanguigna deve dipendere da azione diretta sul cuore, perchè si ha anche quando sia tagliato il midollo, i vaghi, i simpatici. Un coniglio di 2 kgr. muore per 1 gr. di salicilato di sodio introdotto nello stomaco, dose che è anche letale per un cane di 5 kgr.

Secondo le esperienze di Wolfsohn, C. Virchow e Salkowski, Byasson, i salicilati aumentano notevolmente l'eliminazione dell'azoto. Ma Horbaczewski e Salomè avrebbero ultimamente verificato che l'aumento succede solo per le grandi dosi, mentre le piccole di gr. 0,25-5,00 non lo producono.

L'acido salicilico passa con facilità in tutti gli escreti e secreti, nell'orina (Bertagnini), nel latte (Pauli), nella saliva, nel sudore, nel succo gastrico.

Aumenta nei cani con fistola biliare la secrezione della bile più che gli alcali (Lewaschew). È uno dei più sicuri ed importanti diuretici, specialmente nella poliartrite, aumenta l'eliminazione dell'acqua e delle sostanze solide (Huber). Anche nei conigli con fistole dell'uretere, cresce il flusso dell'orina, la quale riduce il reattivo di Fehling. Nell'orina si trova l'acido salicilico e salicilurico (Bertagnini), cioè una combinazione dell'acido salicilico colla glicocolla.

Parte clinico-terapeutica

del Prof. Maragliano.

Generalità. — L'uso dell' acido salicilico e dei salicilati esteso da principio, è oggimai assai più limitato per molte ragioni.

Anzitutto, non se ne prova più il bisogno per l'antipiresi in genere, dopochè la terapia si è arricchita di rimedì che hanno sulla temperatura un'azione più pronta, più energica ed a dosi minori. Gli effetti dell'acido salicilico e dei salicilati, infatti, sulla curva termica, sono assai limitati. La temperatura, fatta astrazione del reumatismo articolare, innanzi alle quantità ordinarie di 2 grammi di acido salicilico, di 4, 5 grammi di salicilato di sodio in una giornata, resta quasi indifferente. È necessario per avere effetti antipiretici salire a dosi più alte: sette o otto grammi di salicilato di sodio: tre-quattro grammi di acido salicilico e quando si hanno si tratta di abbassamenti di 2 gradi al massimo e che durano tre o quattro ore: non più. È quindi naturale che i pratici diano la preferenza a rimedì che, come l'antipirina, la fenacetina ecc., agiscono più marcatamente a dosi di gran lunga minore e la cui azione è assai maggiore.

Questa necessità, poi, di ricorrere ad alte dosi, fa sì che si temano i possibili effetti molesti di questi farmaci.

È un fatto che dall'impiego di questi farmaci si videro inconvenienti e danni. Furono invero osservati 1.° *perturbamenti dell'apparecchio gastro-enterico*, caratterizzati da senso di bruciore allo stomaco, da nausee, da vomito e spesso anche da dolori ventrali. 2.° *Vertigini* congiunte a *turbamenti visivi*, a *ronzio nelle orecchie*, spesso seguito da *cofosi* e da *indebolimento della funzione visiva*. Queste molestie, specialmente la cofosi, cominciano a manifestarsi col primo assorbirsi del farmaco, talchè possono già aversi un'ora dopo della sua somministrazione. E via via aumentano proporzionalmente al cresciuto assorbimento ed alle successive somministrazioni del rimedio, cessato il quale non cessano le alterazioni uditive, ma permangono spesso per tre o quattro giorni ancora ed anche più a lungo, sino ad aversi disturbi permanenti della funzione uditiva: conseguenze di perturbamenti circolatorî e nutritizî che si determinerebbero nell'apparato uditivo, come risulta dalle ricerche sperimentali di Kirchner. 3.° *Delirî* ed *indebolimento delle facoltà psichiche specialmente della memoria*. Questo delirio talora è gaio ed ha i caratteri di quello dell'ebbrezza: qualche volta è furioso. Nè è impossibile che si residuino alterazioni permanenti, come accadde a Ziemssen di constatare, per la memoria. 4.° *Dispnea*: fenomeno rilevato specialmente da Quincke e constatato poi da molti altri osservatori. Si hanno in questi casi respirazioni profonde.

Tutti questi inconvenienti possono durare più giorni e perfino alcune settimane e qualche volta raggiungono proporzioni allarmanti. Quincke in un caso vide in seguito ad essi l'esito letale.

Questi inconvenienti, però, si verificano quando si somministrano dosi troppo alte del rimedio e quando, essendo imperfetta la funzione renale, il rimedio si accumula nel sangue. È bene quindi ogni qualvolta si propinano i salicilati, di cominciare a dosi piccole allo scopo di constatare se vi fosse una speciale intolleranza nella fattispecie verso del farmaco ed è opportuno altresì il ricercare se passa nell'urina, valendoci degli opportuni reattivi. Si videro inoltre: 5.° *Orticaria*, 6.° *Albuminuria*. Venne inoltre osservato che l'acido salicilico esercita una perniciosa influenza sui denti. Così Schleuker ha veduto che i denti immersi in una soluzione d'acido salicilico, perdono del loro peso.

Qualcuno potè constatare anche depressione della attività cardiaca e collasso, fatto, però, non temibile, ove si usino le necessarie cautele nel dosarlo. Le mie ricerche hanno dimostrato che le dosi ordinarie non indeboliscono, anzi rafforzano l'attività cardiaca.

Le controindicazioni sono date specialmente dalle malattie renali. Dujardin-Beaumetz consiglia di non somministrarlo durante il periodo della mestruazione. Quando esistono fenomeni di vertigine, d'ebbrezza, di delirio è bene temperare le dosi del farmaco e meglio non darlo.

L'acido salicilico ha azione cumulativa e gli effetti delle dosi date prima si sommano con quelle propinate successivamente: non solo ad intervalli di poche ore, ma ad intervalli anche di uno o due giorni. È bene che questo sia ben ricordato dai pratici, acciò evitino di ridare il farmaco anche dopo due o tre giorni averlo sospeso, per fenomeni di intolleranza, manifestatisi nei loro infermi.

Applicazioni terapeutiche. — Le applicazioni terapeutiche dell'acido salicilico e del salicilato di soda, sono le stesse, dappoichè Kohler ha dimostrato che quest'ultimo ha tutte le proprietà del primo senza averne gli inconvenienti, che derivano dalla sua azione irritante e dalla sua poca solubilità. Attualmente l'acido salicilico è per queste ragioni messo quasi da tutti in disparte ed usato di preferenza il salicilato di soda.

L'acido salicilico ed il salicilato di soda vennero usati:

a) Come antipiretici in genere. La loro azione sulla febbre si mostra abbastanza rapidamente e si esplica specialmente, determinando, come hanno dimostrato le ricerche fatte nella mia clinica da Predazzi e da Livierato, dilatazione dei vasi cutanei, aumento nel disperdimento del calorico e contemporanea diminuzione delle combustioni provata dalla menomata eliminazione dell'azoto e dell'acido carbonico.

Le malattie nelle quali da questo punto di vista fu specialmente usato sono:

1.° *La febbre tifoide* nella quale l'acido salicilico prima, il salicilato

poi, ebbero larga applicazione in Germania, in Francia, in Inghilterra ed in Italia. I risultati, però, non corrisposero in genere alle speranze concepite. Sebbene le mie ricerche abbiano dimostrato che nei soggetti apiretici le dosi massime che si usano non influenzano l'azione del cuore, pure nella tifoide spesso si osservarono fenomeni di collasso, ed occorre spesso di dover somministrare alcool ed altri eccitanti, talchè Hallopeau ed altri pensarono di associare il salicilato al chinino. La depressione termica si ottiene è vero, ma è necessario ripetere con insistenza le dosi. Il decorso del morbo non ne viene punto influenzato, nè può dirsi che si faccia più benigno, dappoichè la mortalità del morbo con questo trattamento non si attenua, se pure non si aggrava, come parrebbe dall'esperienza fattane da Riess, nè la durata mostra nei casi felici di essere più breve del solito. È vero che Sorel crede di avere accorciato col salicilato di soda la durata del morbo nei casi da lui studiati: però, queste sue asserzioni non ebbero conferma, sono poco attendibili ed io pure che l'ho estesamente applicato, non credo che si possa accettare questa deduzione. Sono così varie per intensità e durata le forme della tifoide che è facile assai cadere in errore quando si voglia concludere dalla presumibile durata del morbo, l'efficacia di un mezzo terapeutico usato.

Vulpian e Dujardin-Beaumetz nel trattamento della tifoide, hanno più confidenza nell'acido salicilico che nel salicilato di soda. Quando si voglia usare nella tifoide il salicilato di soda, è necessario spingerne molto oltre le dosi. Ziemssen arrivò a somministrarne 8-10 grammi nel corso della giornata. Si propinano ordinariamente dosi di 0,50 ogni ora od ogni due ore, a seconda dell'intensità della febbre e fino a che non si arrivi a constatare l'abbassamento della temperatura.

2.° *Nel vaiuolo* nel quale si sarebbe mostrato utile, sia nel deprimere la temperatura, sia ancora nel moderare la suppurazione.

3.° *Nella febbre intermittente miasmatica*, dove ha poca o nessuna efficacia. Zielewicz assevera di averne avuto, però buoni effetti nei bambini.

4.° *Nella difterite.* All'infuori dell'azione depressiva sulla febbre, non influenza punto il decorso del morbo.

5.° *Nella febbre gialla a tipo intermittente.* — Sabucedo ne avrebbe avuti splendidi risultati che vanno accolti, però, con molta riserva.

6.° *Nella febbre etica*, senza speciale efficacia.

7.° *Nell'erisipela.*

8.° *Nella polmonite.*

9.° *Nella febbre ricorrente.*

10.° *Nella febbre da fieno.*

Attualmente, però, l'acido salicilico ed il salicilato di soda come antipiretici, sono stati quasi totalmente abbandonati. L'esperienza ha dimostrato che non può reggere il confronto con i nuovi rimedii antipiretici di cui si è recentemente arricchita la terapia.

La necessità d'impiegarlo a dosi alte e largamente ripetute, i disturbi gastrici che spesso determina, la breve durata d'azione, la sua sospettata perniciosa influenza sul cuore d'individui nei quali già l'infezione esistente predispone il miocardio alla debolezza e la sua minore potenza antipiretica comparativamente agli altri compensi che si posseggono, giustificano questo abbandono.

b) *Come rimedio antireumatico.* — E specialmente nella poliartrite reumatica acuta che questo rimedio ha le sue più larghe applicazioni. sostituendosi all'acido salicilico che prima allo stesso scopo era stato usato, L'acido salicilico ed il salicilato hanno invero un' azione potentissima a combattere i dolori e la febbre degli artritici, tantochè, forse con soverchia fiducia, vennero questi rimedii proclamati quali specifici della infezione reumatica. È un fatto, però, che nessun rimedio si è mai mostrato e si mostra così utile in questa infermità, come vi si mostrano i preparati salicilici. Fin dalle prime ore della somministrazione del farmaco, i dolori si attenuano ed il più delle volte nello spazio di 24-48 ore la febbre, i dolori e la tumefazione delle articolazioni scompaiono totalmente. Proseguendo ancora nell'uso del rimedio, si possono evitare le ripetizioni: bisogna, però, riconoscere che non in tutti i casi l'effetto del farmaco è così fortunato e che pure qualche volta i fenomeni morbosi persistono: malgrado l'uso di questi rimedii.

Si sperava che i preparati salicilici potessero impedire le complicanze specialmente le cardiache: però, l'esperienza non ha dimostrata fondata questa speranza, perchè queste complicazioni si manifestano ugualmente, malgrado la cura salicilica.

Tutte le localizzazioni della infezione reumatica acuta, sono, al pari delle articolari, però beneficamente, influenzate da questi rimedii. Così li vediamo utili nel *reumatismo muscolare*, *nella faringite, nella pericardite, nell'endocardite e nella pleurite.*

Invece le forme croniche articolari sono ordinariamente ribelli a questo trattamento.

c) *Nella gotta* dove il salicilato di soda si è mostrato spesso efficace a mitigare ed a troncare l'accesso. Anzi, Sée arriva perfino a credere che sia capace a prevenire le localizzazioni viscerali di questa malattia.

d) *Nelle nevralgie ed in alcune nevrosi*, se specialmente si ha ragione di ritenerle dovute ad infezione reumatica. Così rese già buoni servizii nella sciatica, in nevralgie intercostali, nella corea e perfino nei dolori caratteristici della atassia locomotrice.

e) *Nel tetano.* — Wunderlich in un caso di tetano reumatico ottenne la guarigione con l'acido salicilico somministrato a forti dosi, 0,50 ogni ora.

f) *Nell'emicrania.* — In questa ribelle infermità, Finkelstain ha avuto

brillanti risultati, manifestatisi rapidamente, talchè vide spesso con quattro grammi del rimedio amministrati 2 volte nello spazio di $^1/_2$ ora, cedere l'accesso di emicrania in pochi minuti.

g) Nel diabete. — In questa malattia alcuni osservatori, Bartels, Notta ed altri, hanno veduto dal salicilato di soda influenzati beneficamente la glucosuria ed il peso del corpo. Altri, però, non poterono constatare simili benefici effetti ed io pure, sebbene lo abbia sperimentato in varii casi, non ho avuto ragione di lodarmene. E tenendo conto delle frequenti alterazioni renali che si hanno nei diabetici, l'uso dei preparati salicilici è piuttosto a sconsigliarsi, perchè l'accumulo di essi nel circolo può costituire un vero pericolo. Nelle nevralgie diabetiche fu applicato con qualche vantaggio.

h) Nella difterite. — Abbiamo già detto che fu usato a combattere la febbre difterica; ma fu applicato ancora contro il morbo per sè, facendo gargarizzare soluzioni al 5 $^0/_0$ di salicilato di soda e facendone inalare soluzioni all'1-2$^0/_0$ e facendo con esse anche pennellazioni al faringe.

i) Nella pertosse, usando in forma di inalazioni il salicilato di soda solo, od unito all'acido salicilico.

k) Nella gangrena polmonare, contro la quale si adoperarono inalazioni di salicilato di soda al 5$^0/_0$.

l) Nella dismenorrea di origine reumatico-gottosa.

m) Nella flemmasia alba dolens, che avrebbe la proprietà di abbreviare nel suo decorso.

n) Nella faringite.

o) Come antelmintico. — A questo intento si adoperò specialmente nella tenia da Marynowsky, il quale guarì un caso di tenia che datava da 9 anni, somministrando 4 dosi di acido salicilico di 0,50 ad intervalli di 1 ora, aggiungendo poi un cucchiaio da zuppa di olio di ricino.

p) Nelle malattie dell' apparecchio gastro-enterico allo scopo di combattere fermentazioni anormali. Così fu somministrato nei carcinomi gastrici, nelle dispepsie, nelle atonie gastriche e nella dissenteria. È specialmente nella dissenteria dei bambini che si mostrò efficace, propinandone 5 centigr. ogni 3 ore nei bambini di 1 anno e 10 centigr. in quelli di 3 anni. Berthold dice aver usato anche con vantaggio clisteri di acido salicilico di 2 su 300 con aggiunta di piccola quantità di alcool.

q) Nell'orchite blennorragica — Pigornet in questa malattia ha veduto che il salicilato di soda ne calma rapidamente i dolori e ne favorisce la risoluzione.

r) Nella sclerodermia. — Bulan in una giovane di 22 anni, somministrando 4 grammi per giorno di salicilato ha veduto, a poco a poco rammollirsi la cute.

s) Come antifrodisiaco.

t) *Nell'orticaria.* — Lasar vide rapidamente troncarsi l'eruzione con l uso di 3 dosi di 1,50 ciascuna, amministrate nello spazio di 4 ore.

u) *Esternamente*, *come disinfettante* — A tale scopo venne specialmente usato l'acido salicilico, che Thiersch applicò primamente nelle medicazioni chirurgiche, tentando di sostituirlo all'acido fenico.

Non ebbe, però, larghe applicazioni a causa della sua poca solubilità e della sua azione irritante. Ad ogni modo, per la sua proprietà di essere assai meno tossico dell'acido fenico e del sublimato, venne spesso prescelto per lavare i canali mucosi, le cavità sierose e venne usato con soddisfazione nella cura del catarro purulento dell'orecchio, nelle malattie della vagina e dell'utero, solo od accompagnato con l'acido borico, e specialmente nella disinfezione dei lochi fetidi. Anche in oculistica il salicilato di soda venne usato da Abadie contro le forme reumatiche della sclerite e dell'irite e da Credè nell'oftalmia dei neonati.

Anche nelle malattie della pelle l'uso esterno di questi rimedî ebbe applicazioni, nell'eczema specialmente e nella pitjriasis alba.

Anche nella blenorragia l'acido salicilico unito al borace o solo in polvere diede buon risultato a sco o abortivo e curativo.

Modo di somministrazione e dosaggio. — L'acido salicilico si usa in polvere, in soluzione, in forma di glicerolati ed in pomata.

La polvere si somministra internamente a dosi di 0,10 - 0,20 - 0,50, in ostia; le dosi si possono ripetere più volte in una giornata fino a consumarne 4-6 grammi nel periodo di 24 ore. È bene bervi sopra qualche liquido allo scopo di favorirne la soluzione. Le soluzioni per uso interno nella proporzione del 3-5 %. Per l'uso esterno si adoperano soluzioni all'1 % per irrigazioni, gargarismi, ecc., pomate e glicerolati. Si preparano anche materiali di medicazione, garza, ovatta, ecc., coll'acido salicilico.

Il salicilato di soda internamente si usa in polvere ed in soluzione. La polvere si somministra in ostia. Le soluzioni si possono edulcorare con qualsiasi sciroppo. Si trova in commercio sotto forma di specialità una soluzione di salicilato di soda conosciuta col nome di soluzione, Clin, che contiene il salicilato di soda unito allo sciroppo di corteccia d'arancio e contenente 2 grammi del rimedio per ogni cucchiaio da zuppa.

Le dosi ordinarie sono di 0,50-1,00 ciascuna negli adulti: 0,10-0,20 nei bambini. Si possono ripetere più volte nella giornata, potendosi somministrare perfino 10 grammi ed anche eccezionalmente 15.00 di questo rimedio nello spazio di 24 ore negli adulti, e da 1 a 5,00 ai bambini a seconda della loro età. Agenbach ne dà 1,00-1.5 nei bambini di sotto ad un anno; 1.5-2.5 in quelli da un anno a due; 2,00-4,00 in quelli di 3 a 5 anni; 3,00-5,00 in quelli di 6 a 10. Questo è il metodo migliore da seguirsi. Non credo consigliabile la pratica che si segue spesso dai pratici tedeschi e svizzeri, di somministrare forti dosi di salicilato in modo da darne perfino 3-4 grammi per volta.

Esternamente si usano clisteri di 4-8 grammi sciolti in acqua od in mucilaggine gommosa, preferibili quando il rimedio disturba le vie digerenti.

Uso terapeutico di altri salicilati. — Oltre al salicilato di soda, vennero introdotti in terapia:

1.° *Il salicilato di bismuto*, il quale avrebbe la proprietà di decomporsi facilmente nella parte inferiore dell'intestino tenue e di svilupparvi la sua azione disinfettante ed antipiretica. Con tali intendimenti venne applicato al trattamento della tifoide da Vulpian che se ne mostrò entusiasta e da Desplatz. La sperata efficacia, però, non pare coronata da ben constatati successi clinici. Le dosi adoperate nei tifosi furono di 1-2 grammi, giungendo fino a somministrarne 12 grammi nelle 24 ore.

Dujardin-Beaumetz ha, inoltre, usato questo farmaco nella diarrea fetida dei bambini. Solger nei catarri intestinali che succedono alle emozioni e alle forti impressioni psichiche e Guttman nella diarrea dei tisici. Il dosaggio è pari a quello del salicilato sodico. Si amministra in polveri con ostia.

2.° *Il salicilato di cocaina*, che venne adoperato da Bechorner e da Moesler nell'asma che ne verrebbe rapidamente, comunque violento, troncato in capo a 15 minuti. Si usa per iniezioni ipodermiche. I vantaggi sarebbero non solo temporanei, ma duraturi. Questi successi, però, meritano conferma. La dose adoperata fu di 4 centig. per ogni iniezione.

3.° *Il salicilato di ferro* che avrebbe le proprietà astringenti e toniche dei ferruginosi e quelle antisettiche ed antipiretiche dell'acido salicilico. Venne applicato contro i reumatismi articolari ribelli, ma nulla prova la sua superiorità sul salicilato di soda ed il suo uso non è attecchito.

4.° *Il salicilato di litina*, che venne impiegato nelle malattie delle vie urinarie per combattere le fermentazioni delle urine, il reumatismo acuto, subacuto e cronico, la gotta e la diatesi urica. Si dosa come il salicilato di soda. La litina vi è rappresentata nella proporzione del 15-20 %.

5.° *Il salicilato di ammoniaca.* — Questo sale contiene l'89 % di acido salicilico, agisce analogamente a quello di soda. Fu specialmente usato in Russia contro il reumatismo e nel vaiuolo. Pare che non se ne siano avuti successi troppo brillanti.

6.° *Il salicilato di calce* consigliato a qualcuno come succedaneo dell'acico salicilico ed impiegato specialmente da Viforcos nella blenorragia e nella cistite cronica.

BIBLIOGRAFIA. — Kolbe, *Ueber die antiseptischen Eigenschaften der Salicylsäure*. Journal f. prakt. Chemie, N.° F, 1874. — P. Fürbringer, *Ueber die antifebrile Wirkung der Salicylsäure, namentlich in Bezug auf die Herabsetzung der temperatur, bei septischen*, Fieber. Med. Centralbl. 1875, 13. — Prof. Hermann Köhler, *Weitere Studien über die Wirkung des salicylsäuren natrons auf den thierischen Organi-*

smus, Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. 1877, 13, 14. — G. Müller Warnek, *Beitrag zur Wirkung des salicyls. nat. bei Diab. mellit.* Berlin. klin. Wochensch. 1877, Heft. 3-4. — Quincke *Zur Kenntniss der Salicylsäure wirkung*, Berl. Klin. Wochensch. 1882, 47. — V. E. Ingria, *Sull' assorbimento dell'acido salicilico per la cute*, Clin. med. di Palermo, 1886. — E. G. Salomè, *Ueber den einfluss des salicysäuren Natrons auf. die Stickstoff. und Hansaureausscheidung beim meuschen*, Wien. med. Iahrb. 1885, pag. 463. — Prof. Maragliano, *Wirkung des salicyls. nat. auf. die Circulation*, Zeit. f. Klin. Med. Bd. VIII. — Friedlander, *Ueber den typischen Verlauf des acuten Gelerkscheumatismus.* — Vulpian, *Du trait. de la fièvre typhoide par le salicylate de bismuth.* Journal de pharm. et de chim. avril-mai, 1883. — Dujardin-Beaumetz, *Article Salicylat dans le dictionnaire de thèrapeutique.*

Formola 1. — Salicilato di soda 10.00
Acqua distillata di finocchio. . 20.00
Acqua di fonte 200.00
Sciroppo di cedro 25.00

Un cucchiaio da zuppa ogni ora finchè non cominci la discesa della temperatura.

Come antipiretico in genere. Maragliano.

2. — Salicilato di soda.
Acqua distillata aña 5.00

Per clistere. Mooser.

3. — Salicilato di soda.
Eleosaccaro di menta . . . aña 1.00

Per una cartina, tali N.° 6.

Contro l'emicrania, quando cominciano i dolori si prende una di queste polveri sciolta in acqua. Œhlschláger.

4. — Salicilato di soda 10.00
Tintura normale di percloruro di ferro 1.00
Acqua distillata 200.00

Per clistere. Nelle affezioni difteriche dell'intestino. Kohler.

5. — Acido salicilico.
Borace aña 5.00
Acqua distillata » 120.00

Per iniezioni nella blennorragia. Bose.

6. — Salicilato di soda 5.00
Glicerina e gomma arabica q. b.

Per un suppositorio. Loebisch.

7. — Borato di soda. aña
Acqua distillata » 50.00

Riscalda fino a completa soluzione, aggiungi.

Acqua distillata » 120.00
Sciroppo di cedro. » 30.00

Nella dispepsia acida 1-2 cucchiai da zuppa prima di colazione e prima di pranzo. Mosler.

8. — Acido salicilico. 1.00
Alcool rettificato 2.00
Vaselina 10.00

Fa unguento, da applicarsi nell'eczema. Loebisch.

9. Acido salicilico. 6.00
Glicerina pura. 20.00

Per pennellazioni nel lupo ulceroso. Ameglio.

XVII.

NAFTALINA $C_{10}\ H_8$.

Parte farmacologica

del Prof. P. Albertoni.

La naftalina è uno fra i tanti derivati del catrame e risulta costituita da due molecole di benzolo aventi comuni due atomi di carbonio.

Il commercio la ritrae in copia dai residui della fabbricazione del gas, dal fumo dei camini e delle locomotrici, per cui ha un prezzo vile.

Si ottiene pura in cristalli incolori, ma d'odore ancor forte, diffusivo, che ricorda quello del catrame; fonde a 79°, bolle a 218°, insolubile nell'acqua sì a freddo che a caldo, è solubile nell'alcool e meglio a caldo, nell'etere e negli olii fissi e volatili. I suoi vapori si diffondono anche attraverso liquidi acquosi, che dopo un lungo contatto ne assumono e trasmettono il caratteristico odore.

La naftalina già fino da 40 anni fa era esperimentata da Dupasquier come espettorante, da Rossignon come stimolante cutaneo e da Emery per frizioni nella psoriasi.

E. Fischer (1881) di Strasburgo è stato il primo a studiare e riconoscere le virtù antisettiche della naftalina. Vedendo per effetto dei vapori di questo idrocarburo, impedito od arrestato lo sviluppo delle mucedinee, degli schizomiceti, dei bacteri e bacilli alla superficie e nell'interno dei tessuti, credettesi autorizzato a proporla come un nuovo antisettico, atto a surrogare o coadiuvare la medicatura antisettica. Ma oggi questa sostanza è pochissimo usata per il suo odore disgustoso, per la sua insolubilità, onde necessita sempre impiegare pei lavacri, ecc., anche un altro antisettico. Neppure essa è perfettamente innocua: Fronmüller ha osservato tre casi d'avvelenamento per applicazione di naftalina su ferite. Le ferite stesse, secondo Höftmann e Rydygier, non presentano un bell'aspetto. Si può solamente consigliare la naftalina per il suo basso prezzo come disinfettante esterno, degli ambienti, delle biancherie, delle collezioni zoologiche, quando non disturbi il cattivo odore.

Rossbach, traendo partito del suo potere antisettico e della sua poca solubilità, provò a somministrarla internamente come disinfettante locale, in stati morbosi dell'intestino, e riscontrò che, mentre possiede un'azione completamente negativa sull'organismo, fino a 5 gr., disinfetta le feci, giacchè la maggior parte passa con queste immodificata. Ma gli effetti

di tale sostanza nel catarro intestinale acuto e cronico e nel tifo sono incerti e spesso negativi, non scompagnati da fenomeni d'intossicazione quando si superano i 5 grammi al giorno (Albertoni e Cagnoli, Penzoldt, Muret, Fürbringer ed altri).

Sempre nell'idea d'usufruire la proprietà disinfettante della naftalina, Rossbach l'usò nei catarri della vescica ed ottenne buoni risultati, giacchè scomparvero dall'orina i micrococchi, il sedimento purulento andò mano, mano diminuendo e migliorò lo stato generale degli infermi. Ma anche qui Ewald, Schwarz, Lehmann, Pick ed altri videro prodursi gravi disturbi, come stranguria e tenesmo, dolori alla vescica, agli ureteri, ai reni. L'urina, dopo l'uso di dosi un po' elevate di naftalina, acquista un colorito oscuro, contiene solo una piccola parte di naftalina combinata all'acido solforico (Baumann ed Herier), ed una sostanza speciale, probabilmente β naftachinone. Penzoldt, Baumann e Herier hanno trovato anche nel cane, sotto l'uso della naftalina quasi la metà dello solfo contenuto nell' urina in istato incompletamente ossidato.

La naftalina può dare avvelenamento tanto applicata alla cute, che data per bocca od iniettata negli animali sotto la pelle sciolta negli olii. Essa produce collapso, cianosi, abbassamento di temperatura, dolori agli organi urinarii e nefrite.

Bouchard, Panas, Magnus ed altri hanno ultimamente poi richiamata l'attenzione sulla cataratta e su varie alterazioni dell'occhio, che si producono nei conigli per la somministrazione prolungata di piccole dosi di naftalina.

Parte clinico-terapeutica

del Prof. E. Maragliano.

Applicazioni cliniche. — La naftalina venne usata:

a) *Esternamente*, in molte malattie cutanee: 1.° *Nella scabbia*. Furbringer curò con successo 56 scabbiosi usando frizioni con una soluzione di naftalina al 10-12 % nell'olio di lino scaldato a bagno maria. Bastavano 3-4 frizioni nello spazio di 24 ore per ottenere la guarigione. 2.° *Nell'eczema, nella psoriasi e nell'erpete tonsurante* con dubbii vantaggi: anzi, Furbringer ne avrebbe notati degli inconvenienti ed in un caso di psoriasi da lui curato con l'applicazione quotidiana di 5-10 grammi della soluzione sopra indicata, egli avrebbe veduto manifestarsi albuminuria. 3.° *Come mezzo disinfettante nelle medicazioni chirurgiche* e secondo taluni assai vantaggiosamente. Si mostrerebbe specialmente utile nelle ulceri atoniche e gangrenose che per il suo uso si disinfetterebbero e guarirebbero prontamente. Si applica polverizzandola sulla superficie a medicarsi e coprendo poi ancora la superficie stessa con ovatta naftali-

nizzata. 4.° *Nelle ulceri sifilitiche* che migliorano e guariscono sotto l'uso di questa sostanza, secondo le asserzioni di coloro che le hanno usate più rapidamente che con l'iodoformio. 5.° *Nelle ulceri settiche* quali si hanno nel vaiuolo, nella tifoide, ecc. e con molto vantaggio.

b) *Internamente:* 1.° *come disinfettante del tubo gastro-enterico.* Tutti i casi nei quali avvi indicazione di combattere fermentazioni anormali nello stomaco e nelle intestina, possono avvantaggiarsi, come prima ha dimostrato Rossbach, dell'uso della naftalina. Così fu usata: *nella diarrea della febbre tifoide e nella diarrea della enterite tubercolare con le fermentazioni che la accompagnano e nel catarro intestinale cronico.*

La naftalina in tutte queste circostanze in realtà si mostra più efficace a combattere le flatulenze ed i dolori che ne derivano, di quello che si mostri capace di combattere la diarrea che spesso Schwarz ed Ewald videro, malgrado il suo impiego, continuare. Che se, però, la diarrea dipende da infezione intestinale, allora anche per l'impiego della naftalina migliora.

Nelle fermentazioni anormali che accompagnano i catarri cronici dello stomaco, sintomatici o no, rende pure la naftalina buoni servizii ed io stesso ho potuto più volte avvantaggiarmene; nei catarri gastrici ed intestinali acuti non dà invece, risultati apprezzabili.

2.° *Come vero mezzo curativo nella febbre tifoide,* che sarebbe capace di far abortire. Götze la ha impiegata in 35 casi di febbre tifoide a dosi di 1,00 ciascuna, ripetute abitualmente 5 volte e qualche volta anche 7 volte. In 17 casi avrebbe notato effetto abortivo ed in 3 di questi pressochè istantaneamente in tre giorni: in 9 in dieci giorni ed in 4 in venti giorni. Negli altri infermi nei quali non si è avuto l'effetto abortivo, secondo l'autore si sarebbe, però, ottenuto un attenuamento nella violenza del morbo che sarebbe decorso più mitemente, sia per i fenomeni generali, sia per la maggiore docilità della febbre innanzi ai rimedii antipiretici. I risultati di Götze, però, non ebbero conferma come era da aspettarsi, perchè è molto azzardato il voler dedurre, dalla minore durata di una tifoide, l'effetto abortivo di un farmaco. Infatti, le ricerche fatte nella clinica di Kussmaul da Muret, quelle di Leyden e di Furbringer non confermarono questi pretesi effetti abortivi del farmaco, anzi Leyden non avrebbe neppure constatati, nei suoi tifosi, effetti benefici sulla diarrea.

3.° *Come mezzo curativo nella dissenteria.* Falkemberg ha veduto fin dal secondo giorno di cura con questo rimedio notevole miglioramento e la guarigione definitiva in capo a 5-6 giorni ed uguali lusinghieri risultati vennero ottenuti da Novikoff.

4.° *Nella cistite e nella pielonefrite* con ristagno di urina fetida in vescica. Depetzer in questi casi ha avuto brillanti risultati, somministrando la naftalina nella quantità di grm. 1,50 in una giornata.

5.° *Nella tisi polmonare e nel catarro bronchiale fetido* dove, sebbene vantata da qualcuno, dà risultati poco confortanti.

Complessivamente quindi se se ne tolgono tutti i casi nei quali il farmaco deve svolgere topicamente la propria azione sul tubo gastro-enterico, l'uso interno di esso non presenta utilità alcuna ben constatata.

Il fatto poi già innanzi segnalato della facilità con cui si possono avere effetti tossici da questo rimedio, ne rende tanto esternamente che internamente, tolto qualche eccezione, poco consigliabile l'uso.

Dosaggio e modo di amministrazione. — Internamente la naftalina si può somministrare in polvere avvolta in ostia, in capsule gelatinose od in soluzione oleosa. Il miglior modo di propinarla è quello delle capsule. Le dosi abituali sono di 0,10-0,50 per gli adulti ripetute più volte nel giorno, secondo i casi. Eccezionalmente si possono somministrare dosi di 1 grammo. La quantità massima da usarsi nel corso di una giornata è di 5,00-7,00 al massimo. Nei bambini le dosi oscillano fra 0,05-0,10,-0,20 secondo le età, dose massima non maggiore di 0,50-1,00 al giorno.

Si può usare anche per clistere, ma meno utilmente. La quantità per ogni volta è di 0,50-1,00 che si mette a bollire in 50,00-100,00 di acqua distillata e che poscia, previa forte agitazione, si allunga con $^1/_2$-1 litro di acqua bollente che si usa per l'irrigazione intestinale quando siasi raffreddata a 37°. Esternamente si applica in forma di linimento in soluzione con olio di lino al 10-12 $^0/_0$; in pomata al 4-8 $^0/_0$; in soluzione eterea od alcoolica 8 $^0/_0$; in polvere e preparata con materiale da medicazione.

Bibliografia. — E. Fischer, *Naphtalin, ein neues Antisepticum*. Berl. Klin. Wochensch. 1881. 48 und 1882, 8 und 9. — Höftmann, *Versuche über Naphtalin als Verbandmittel*. Centr. f. Chirurgie, 1882, 43. — Prof. M. F. Rossbach, *Verhandlungen des Congresses f. innere medicin*, III Cong. 1884. — Fr. Chr. Crämer, *Ueber die Anwendung des Naphtalins bei chronischen und acuten Darmcatarrhen*. Munchen. med. Wochens. 1885, 43. — M. Muret, *Ueber die therap. Verwendung des Naphtalins, besonders bei Thyphus abdominalis, Dissertations*. Strassburg, 1886. — Fürbringer, *Zur sog. Abortir behandlung des unterleibstyphus. Vortrag. un Verein f. innere Medicin*. Berlin, an. 7, mäy, 1887. Therap. Monatshi, 1887, 4.

Formola 1. — Naftalina purissima
Zuccaro bianco. aña 5.00
Olio di bergamotto » 0.03

Mescola e dividi in cartine uguali N.° 20. Nelle malattie dello stomaco e dell'intestino come disinfettante. Se ne possono usare da 5 a 20 al giorno in ostia.

Rossbach.

Formola 2. — Naftalina purissima. 1.00

Sciogli in alcool portato all'ebollizione q. b. aggiungi:

Sciroppo semplice 150.00

Un cucchiaio da zuppa 3 volte al giorno nel catarro bronchiale cronico con espettorazione fetida.

Dupasquier.

Formola 3. — Naftalina

Zucchero bianco aña 5.00

Olio di bergamotto . . gocce 3

Mescola e dividi in pillole uguali N.° 30. Una pillola ogni ora come antisettico nelle malattie del tubo digerente.

Bouchard.

Formola 4. — Naftalina 0.30 — 1.00

Mucilagine di gomma arabica

Acqua di camomilla . . aña 40.00

Olio di menta piperita . gocce 1

Un cucchiaino da caffè ogni due ore, nel catarro intestinale cronico dei bambini.

Widowitz.

XVIII.

ETERI DEI FENOLI

del Prof. P. Albertoni.

Nencki ha dato l'indirizzo allo studio ed alla applicazione terapeutica degli eteri dei varî fenoli. Egli ha dimostrato che lungo il tubo intestinale questi eteri vengono lentamente decomposti, per cui disinfettano l'intestino ed esercitano un'azione mite e prolungata sul generale.

Fra i varî eteri che possono formare il fenolo, la resorcina, il naftolo, l'acido benzoico, il salicilico ed altri corpi della serie aromatica di proprietà antisettica ben conosciuta, solo qualcuno merita qui considerazione.

a) Salolo $C_6H_4\begin{matrix}OH\\CO\,O\,C_6H_5\end{matrix}$.

Parte farmacologica

del Prof. P. Albertoni.

Nencki diede il nome di *Salolo* al salicilato di fenile od etere fenilsalicilico.

Si prepara facendo agire l'ossicloruro di fosforo su una miscela d'acido salicilico e fenolo. Cristallizza in lamine ortorombiche, fusibili a 42° 42°5; insolubile nell'acqua solubile nell'alcole, e nell'etere, d'odore lievemente aromatico, insipido. Cento parti in peso di salolo corrispondono a 60 p. d'acido salicilico ed a 40 p. di fenolo.

Il salolo a 4 grammi non produce disturbi ed alla dose normale giornaliera di 6-8 gr., la tolleranza è completa. Nell'organismo, si sdoppia in fenolo ed acido salicilico che si ritrovano poi nell'urina allo stato d'acido salicilurico ed acido fenilsolforico. Questo sdoppiamento non avviene nello stomaco, ma lungo l'intestino per opera del succo pancreatico e degli alcali, senza che si abbiano effetti tossici per la lentezza dello sdoppiamento e la leggera quantità di fenolo, che si rende libero: l'intestino rimane così disinfettato. La temperatura febbrile viene abbassata e si hanno in generale gli effetti del fenolo e dell'acido salicilico. L'urina, in seguito all'uso del salolo, diventa scura, quasi nera, naturalmente come per il fenolo.

Parte clinico-terapeutica

del Prof. E. Maragliano.

Generalità. — Il salol è un rimedio che può qualche volta essere utile. Il suo vantaggio sarebbe specialmente quello di essere innocuo per lo stomaco, poichè non si scioglie in esso e solo nell' intestino si scinde in acido salicilico e fenolo. Infatti, la massima parte di coloro che lo hanno usato convengono che nelle vie digerenti riesce meglio tollerato dell' acido salicilico e dei salicilati, sebbene Errlich e Rosemberg qualche volta abbiano anche veduti disturbi gastrici e vomito. L'acido salicilico, poi, assorbito dall'intestino rivela pur sempre qualcuno dei fenomeni che gli sono proprî e specialmente il ronzìo degli orecchi e fenomeni congestizî al capo. Col salolo s'immettono evidentemente quantità cospicue di fenolo nell' organismo. Somministrandone 6-8 grammi che è la dose generalmente adoperata in terapia, si vengono ad introdurre 2-3 grammi di fenolo, proporzione realmente considerevole. È un fatto, però, che, all'infuori della colorazione caratteristica delle urine, del resto non si ha colla somministrazione del salolo alcuno degli effetti d' intolleranza del fenolo, talchè a Kobert, che per questa considerazione ha elevati sospetti sui possibili danni di questo rimedio, Sahli ha potuto vittoriosamente rispondere che, sebbene queste differenze paiano teoricamente giustificate, praticamente poi non sono accettabili. Ad ogni modo, le controindicazioni dell' acido salicilico e dei salicilati si debbono ammettere pure per il salol ed è bene, prima di amministrarlo, essere certi della attività funzionale dei reni.

Applicazioni terapeutiche. — Il salolo il quale ritrae specialmente la propria efficacia dall' acido salicilico, venne applicato in pressochè tutte le forme morbose nelle quali questo si mostra efficace. Fu quindi usato:

a) *Nel reumatismo articolare* nel quale riuscirebbe, secondo Sahli, indicato anche per la influenza curativa del fenolo. In questa malattia, infatti, ebbe le sue più larghe applicazioni.

Le ricerche di Bielschowski, il quale lo usò in 27 casi, di Rosemberg, di Errlich, di Aufrecht, di Lepine e di Lombard sono tutte favorevoli a questo rimedio, il quale si sarebbe mostrato realmente utile contro il reumatismo articolare, sia per combatterne la febbre, sia per attenuarne ed anche calmarne i dolori.

Non tutti, però, sono concordi nello stabilire il suo valore comparativo in confronto coll'acido salicilico. Alcuni, e fra questi Bielschowski e Sahli, lo vorrebbero di efficacia pari ed anche superiore; altri, come Lepine e Lombard, inferiore. È fuori di dubbio, però, che in realtà è un buon

rimedio contro questa malattia e si possono vedere i suoi effetti già 24 ore dopo la sua somministrazione; qualche altra volta, però, sono più tardivi; raramente esso riesce inefficace.

Secondo Aufrect, sarebbe più utile nelle forme croniche che nelle acute: in quelle, anzi, sarebbe superiore ai preparati salicilici. Anche nei bambini Aufrect potè constatare simili buoni risultati.

Le recidive, secondo alcuni, sarebbero, però, più frequenti col salol che con l'acido salicilico, sebbene altri, e fra questi Bielschowski, non lo vogliano ammettere.

Il salol non si mostra efficace ad impedire le localizzazioni cardiache e viscerali in genere dell'infezione reumatica.

La quantità usata è di 5-8 grammi al giorno somministrati in dosi di 1 grammo ogni ora od ogni 2 ore negli adulti, per i bambini a seconda dell'età, un terzo o metà della dose; quando poi i fatti acuti sono cessati, si prosegue per alcuni giorni la somministrazione a metà dose allo scopo di prevenire le recidive.

b) Contro le malattie febbrili infettive. — Così fu adoperato nella tifoide con poco o nessun vantaggio e con poca efficacia sulla febbre e sulla diarrea.

Nella difterite senza effetto alcuno e *nell'erisipela* pure senza effetti apprezzabili. Ordinariamente, come rimedio antifebbrile si mostra inferiore agli altri che si posseggono.

c) Nella febbre etica con poca efficacia.

d) Nel catarro vescicale e nella pielite.

In questa infermità si è mostrato molto utile nelle mani di coloro che lo hanno adoperato. L'urina d'alcalina si fa acida sotto il suo uso e ne diminuisce la purulenza.

e) Nell'orticaria che Sahli una volta trattò efficacemente con questo rimedio.

f) nelle nevralgie sopra-orbitarie con vantaggio.

g) nell'emicrania. — In un caso Fueter ebbe un sucesso immediato con 6 grammi di salol.

h) Nella lombaggine. Fueter ebbe pure brillanti risultati.

i) Nella gonorrea usandolo per iniezioni.

k) Esternamente nelle ulceri croniche, nelle piaghe per decubito, negli eczemi, nella prurigine e nella scabbia.

Come collutorio e gargarismo nelle malattie della bocca e del faringe. Sarebbe specialmente utile per l'igiene della bocca. I collutorî al salol hanno proprietà di combatterne il fetore.

l) Nelle malattie delle orecchie e *degli occhi* dovute alla infezione reumatica. Turner in questi casi ne ebbe eccellenti effetti.

Modo di amministrazione e dose. — Essendo il salol insolubile nell'acqua e nella glicerina, questo farmaco lo si somministra in polvere

che si dà in ostie, in capsule, in tavolette od in pillole. Volendone far soluzioni, bisogna valersi dell'alcool, dell'etere o del cloroformio. Di alcool a scioglierlo se ne richiedono 25 parti. La dose massima è di grammi 1, ripetuta 6-8 volte nello spazio di 24 ore. Pei bambini di 25-50 centigrammi, a seconda dell'età.

Esternamente lo si usa in forma di pomate e di soluzioni oliose.

Bibliografia. — Hermann Sahli, *Ueber die therapeutische Anwendung des salols.* Correspondenzbl f. schweiz. 1886. — Hefte, 12-13. — Bielschowsky, *Beitrag zur Behandlung des acuten Gelenkshreumatismus mit. salol.* Therap. Monat, 1887, 2. — Rosenberg Siegfried, *Salol als antirheumaticum,* ibidem. — Eduard Georgi, *Erfahrungen über das Salol,* Berl. klin. Wochensch. 1887, 9-11. — Otto Seifert, *Ueber Salol.* Centralbl. f. klin. med. 1887, 14.

Formola 1. — Salol. 10.00
Gomma arabica 5.00
Acqua distillata 200.00

Fa emulsione, da usarsi per iniezioni nella blennorragia.

2. — Salol. 1.00
Alcool 100.00
Tintura di coccíniglia 3.00
Olio di rose goccie 1
Olio di menta. goccie 2

Mescolata questa soluzione, se ne mette un cucchiaio da thè in un bicchiere d'acqua per sciacquare la bocca. Georgi.

3. — Salolo 0.5— 5.00
Lanolina 50.00

Mesci, per uso esterno. Sahli.

b) Betolo o Naftalol $C_6H_4\begin{matrix}OH\\CO.O.C_{10}H_7\end{matrix}$

del Prof. P. Albertoni.

È l'etere che forma il β naftolo coll'acido salicilico e si prepara fondendo a bagno di sabbia quantità equivalenti dei due corpi ed aggiungendo alla massa fusa, ossicloruro di fosforo a piccole porzioni, finchè si sviluppa ancora acido cloridrico. La massa fusa si lava con acqua, poi con liscivio allungato di soda e si fa cristallizzare due volte dall'alcool. Si hanno così dei cristalli bianchi, senza odore, nè sapore, fusibili a 95°, insolubili nell'acqua.

Kobert ritiene che quest'etere sia da preferire al salolo per la ragione che il naftolo è meno venefico del fenolo, ma Sahli oppone che almeno nel reumatismo i suoi effetti sono troppo incerti.

Anche il betolo non viene nè sciolto, nè decomposto dal succo gastrico, ma bensì da tutti i succhi intestinali, anche da quelli del crasso. In dosi di gr. 0,30-0,50, quattro volte al giorno, non produce disturbi ed i rispettivi componenti sono eliminati per le urine. Ritarda, ma non impedisce la putrefazione dell'orina, della carne, ecc. Si somministra negli stessi casi in cui si dà il salolo, rispetto al quale è meno decomponibile e contiene circa 10 % in meno d'acido salicilico.

XIX.

TIMOLO, METIL-PROPIL-FENOLO $C_{10} H_{14} O. C_6 H_3 \begin{cases} OH \\ CH_3 \\ C_3H_7 \end{cases}$

Parte farmacologica

del Prof. P. Albertoni.

Si trova nell' essenza di timo, di monarda punctata e di ptychotis ajowan. Si ottiene dall'essenza di timo per distillazione frazionata, raccogliendo specialmente ciò che passa fra 225 e 235^0.

Anche la parte che distillò prima ne contiene quantità notevoli, d'onde si separa dibattendo il liquido con liscivio di soda, diluendo la soluzione alcalina con acqua e poi saturandola con acido cloridrico. Si purifica cristallizzandolo dall'alcole.

Si ha in bei cristalli, d'odore gradevole, volatile, fusibile a 50^0, solubile in 1100 p. acqua e in 2 p. liscivo di soda, solubilissimo nell'alcool, nell'etere e nel cloroformio. La soluzione mescolata con $^1/_2$ volume d'acido acetico e con 1 volume d'acido solforico concentrato, quindi riscaldata, dà una colorazione rosso-violetta (Hammarsten).

Dobbiamo ad Husemann, a Liebreich ed a Levin lo studio delle proprietà fisiologiche del timolo. Questa sostanza esercita la più decisa influenza sui processi di putrefazione e fermentazione, già in soluzione di 1 : 1000; impedisce la putrefazione della carne, dell' urina, del latte. Non distrugge, nè indebolisce l'azione della pepsina e di altri fermenti.

Sciolto nell'acqua, può servire a scopo chirurgico per le medicazioni antisettiche. Ha sul fenolo il vantaggio del gradevole odore, del forte potere deodorante, della più lieve volatilità e della minore velenosità quando sia assorbito. Uno svantaggio è la sua poca solubilità nell'acqua, ma vuolsi avvertire che soluzioni dell'1 $^0/_{00}$ bastano allo scopo.

Nell'uomo il timolo può essere dato per bocca alla dose d'un grammo e più, senza che produca disturbi. Negli animali sarebbe 10 volte meno venefico che il fenolo: infatti, mentre mezzo grammo di fenolo uccide un coniglio, occorrono, invece, 3 grammi di timolo per iniezione sottocutanea e 5-6 per bocca ad ottenere lo stesso effetto. Alla dose di 2 gr. nei conigli abbassa la temperatura di 1 grado, diminuisce la frequenza del respiro e non quella del polso. In dose letale, temperatura, polso, respiro vanno grado, grado rallentandosi di pari passo colla paralisi dei centri nervosi. Negli animali uccisi col timolo si trovano i polmoni molto iniettati, talvolta epatizzati; i reni iperemici e, nel primo stadio della nefrite, il fegato in degenerazione adiposa, l'urina contenente sangue e albumina.

Nei febbricitanti, il timolo abbassa facilmente la temperatura e nella

clinica di Bozzolo venne usato a 4 gr. come antipiretico. Bozzolo ha dimostrato il potere vermicida del timolo e lo ha usato con vantaggio nell'anchilostoma duodenale: esso serve bene per la disinfezione intestinale (Martini e Bufalini), perchè si ferma a lungo nell'intestino. La sua poca solubilità è in questi casi utile.

Applicazioni terapeutiche, modo di somministrazione e dosaggio

del Prof. E. Maragliano.

L'uso del timolo in terapeutica, malgrado i tentativi fatti, è quasi abbandonato, sebbene trattisi di rimedio recentemente introdotto in terapia. Internamente venne adoperato:

Come antipiretico in svariate malattie, mostrandosi capace di deprimere energicamente la temperatura, come specialmente hanno provato le ricerche fatte nella clinica di Bozzolo.

Le quantità a tal'uopo adoperate furono di 2-4 grammi al giorno in dosi di 0,20, 0,50. Non è, però, raccomandabile perchè mal tollerato dallo stomaco ed inferiore agli altri antipiretici che si posseggono. Come antipiretico, il timolo non è entrato nella pratica.

b) *Come antelmintico.* — Fu a tale scopo adoperato con vantaggio da Bozzolo contro l'anchilostoma duodenale in dosi di 1-1,50, ripetute fino a consumarne 6 grammi in una giornata.

c) *nel diabete* nel quale si mostrò inefficace.

d) *come disinfettante intestinale e nella difterite* da Martini che ne spinse il dosaggio fino a somministrarne 8 grammi al giorno e che ne ebbe buoni risultati.

Venne usato altresì esternamente in soluzioni nebulizzate a 0, 50 per $^0/_0$ nella *bronchite putrida,* nell'*acqua,* nella *gangrena polmonare,* nella *pertosse* e nella *difterite.* Fu applicato ancora in soluzione alcoolica, acquosa o con glicerina in alcune malattie cutanee, specialmente nella psoriasi e negli eczemi cronici. In chirurgia venne eziandio utilizzato come disinfettante nella medicazione delle ferite.

Si somministra internamente in polveri con ostia, in pillole od in soluzione alcoolica. Le dosi usate variano da osservatore ad osservatore e mentre da taluni si consigliano dosi di 0, 05-0,10, da altri si usano dosi di 0,50-1,00 ed anche più. Così pure fu assai varia la quantità usata e mentre taluni si limitano a non oltrepassare la quantità di 1,00 al giorno, altri come Bozzolo e Martini, arrivarono agli 8-10 grammi.

Esternamente si usa come disinfettante in soluzione acquosa all'1$^0/_0$ od in pomate 1-5 $^0/_0$ in vaselina. Per nebulizzazione si adoperano soluzioni all'1 $^0/_0$. Fu tentato anche l' uso per iniezioni sottocutanee con iniezioni all'1-1,5 $^0/_0$, ma riescono troppo moleste e furono abbandonate.

XX.

β NAFTOLO, NAFTOLO MEDICINALE $C_{10}H_7OH$

Prof. Albertoni e Prof. E. Maragliano.

Il naftolo medicinale cristallizza in piccole tavole rombiche, fonde a 123°, bolle a 185°-190° centgr., ha un debole odore di fenolo, si scioglie in 1000 p. d'acqua fredda, in 75 p. d'acqua bollente, facilmente nell'alcole, nell'etere, negli olii e nei liquidi alcalini.

Kaposi trasse in uso il naftolo per il trattamento di malattie cutanee, nell'idea che potesse possedere le virtù del catrame senza averne gli inconvenienti. Egli impiegava una soluzione alcoolica-acquosa di naftolo od un unguento nelle proporzioni di 1-15: 1000. Queste preparazioni non hanno odore.

Se si frega la cute sana con una soluzione moderatamente concentrata di naftolo, essa acquista un'aggradevole cedevolezza. Se le applicazioni sono frequenti con soluzioni concentrate, la cute si abbruna e si scioglie in lamelle, e si possono presentare fenomeni irritativi. Il naftolo viene assorbito ed eliminato coll'urina. In tutti i suoi malati Kaposi trovava dopo dodici ore, l'urina torbida, di colore giallo-rossastro o verde-olivastro, simile all'urina emessa dopo l'uso dell'acido fenico e catrame. In un ragazzo si presentavano sintomi di una violenta infiammazione renale. Neisser faceva notare che alte dosi di naftolo producono negli animali emoglobinuria e sono venefiche, per cui bisogna senza dubbio essere cauti nell'uso del medicamento. Conigli di 1000 grm. muoiono con convulsioni, per l'iniezione sottocutanea di 1 grm. di naftolo. Shoemaker peraltro, ritiene innocuo il β naftolo puro.

L'eliminazione avviene colle orine, parte in istato immodificato, parte allo stato di etere, in combinazione coll'acido solforico.

Secondo recenti esperienze di Maximovitch, l'α naftolo godrebbe di virtù antisettica assai maggiore del β e sarebbe, inoltre, assai meno venefico agli animali.

In un liquido che contiene 0,1: 1000 di α naftolo, non si sviluppano i bacilli del carbonchio, del cholera dei polli, del tifo, della pneumonite.

Nella pratica il naftolo venne usato fino ad ora nelle malattie cutanee, patrocinato sovratutto da Kaposi. Fu impiegato: 1.° *Nella scabbia*, nella quale diede a lui, a Gueren, a H. Eusinger ed altri, eccellenti risultati, sui quali tutti concordano, eccezione fatta della maggiore o minore rapidità con cui si ottengono gli effetti curativi, che Kaposi vide dopo 24 ore e che Gueren potè solo constatare dopo tempo più lungo. 2.° *Nella prurigine;* 3.° *Nella psoriasi, nell'eczema, nell'ittiosi, nel*

lupo eritematoso, nell'acne volgare, nell'acne rosacea, nella sicosi e *nella iperidrosi*.

Il farmaco si può usare in soluzione alcoolica all'1 %, in pomata al 7-10 %, in soluzione all'1 %.

Bibliografia. — M. Kaposi, *Ueber ein neues Heilmittel gegen Hautkrankheiten*. Wien med. Wochensch. 1882. 22, und 23. — Idem. *Indicationen und Methoden der Behandlung der Hautkrankheiten mittelst Naphtol*. Wien. med. Wochens. 1882. 30 und 31. — Balmanno Squire, *Versuche mit Naphtol*. Brit. med. Journ. 1882, 2. Wien. med. Blätter, 1883, 3. — O. Lassar, *Die Behandlung der Acne*, Therap. Montsh. 1887, 1.

Formola 1. — Naftolo 15.00
Sapone medicinale 50.00
Creta bianca preparata 10.00
Sugna 100.00

Fa unguento, da usarsi per frizioni, che ordinariamente basta ripetere 2 volte per curare la scabbia.

Kaposi.

Formola 2. — Naftolo 10.00
Vaselina. 100.00

Mesci, fa pomata da usarsi in tutti i casi nei quali è indicato il rimedio.

Hardy.

Formola 3. — Naftolo 1.00
Alcool 100.00
Glicerina pura 5.00

Mesci, da usarsi per pennellazioni nell'eczema marginato per lo spazio di 5-8 giorni.

Kaposi.

Formola 4. — Naftolo medicinale 5.00
Alcool 100.00
Glicerina 10.00

Mescola, da usarsi per applicazioni tossiche nella iperidrosi al palmo della mano ed alla pianta dei piedi.

Loebisch.

XXI.

CRISAROBINA $C_{30} H_{26} O_7$

prof. Albertoni e prof. E. Maragliano.

È stata ottenuta nel 1876 da Da Silva Lima, della così detta *polvere di Goa,* proveniente da una leguminosa tropicale, l'andiva araroba. Una sostanza simile, l'*acido crisofanico,* si trova nella radice di rabarbaro e nelle foglie di senna. La crisarobina è un prodotto meno ossigenato dell'acido e si converte all'aria nel medesimo.

La crisarobina pura è una polvere quasi amorfa, solubile nel benzolo, nel cloroformio, nell'acido acetico; bagnata con acido nitrico fumante, si colora in rosso e passa in violetto coll'ammoniaca.

È stata proposta prima da Balmanno Squire, nel trattamento della psoriasi, adottata dalla scuola viennese e da Behrend, esteso poi il suo uso ad altre malattie cutanee. Se può riuscire utile, è certo che il suo uso è accompagnato da molti inconvenienti, cioè colorazione della pelle, viva irritazione di essa con eritema, bruciore, febbre, congiuntivite. Data per bocca a 60 centigr. negli adulti, produce vomito e diarrea (Tompson). I suoi effetti venefici furono studiati da L. Lewin e Rosenthal, ed ultimamente da Weyl, secondo il quale, data per bocca alla dose di gr. 0,1 per kg., produce vomito violento, diarrea ed albuminuria. Viene assorbita anche dalla cute (L. Lewin e Rosenthal).

Passa nelle orine in parte come tale, in parte ossidata, come acido crisofanico.

La crisarobina venne applicata al trattamento delle malattie cutanee, e sovratutto nella psoriasi, nella quale si mostrerebbe d'azione più pronta che qualsiasi altra sostanza. Venne applicata ancora nell' erpete tonsurante, nella ptiriasis versicolor, nell'eczema marginato, nel lupo ipertrofico, nella lepra, dove Campana ebbe a lodarsene, e nell'acne indurata. Spesso si è obbligati a sospenderne l' uso per fenomeni d' intolleranza.

L'epidermide, le unghie, i capegli diventano di un colorito rosso bruno, che si può modificare coll'uso del benzolo.

Si usa in pomata al 10-20 %, preparata con lanolina o vaselina.

XXII.

ACIDO CRISOFANICO.

È stato usato tanto internamente che esternamente nell' acne, nell'eczema, nella psoriasi. A 3 centigr. per bocca negli adulti, produce vomito, vertigini e palpitazioni di cuore (Nupie e Stocquart).

XXIII.

ANTHRAROBINA.

Alcuni mesi fa Behrend, dietro suggerimento di Liebermann, ha tentato di sostituire l' anthrarobina alla crisarobina. L' anthrarobina è un prodotto di riduzione dell'alizarina; sarebbe innocua a grosse dosi, per qualunque via venga introdotta (Weyl). Viene assorbita anche dalla cute ed eliminata colle orine in parte immodificata, in piccola parte ossidata, in forma di alizarina.

XXIV.

ACIDO α OSSINAFTOICO $C_{10} H_6 < {OH \atop COOH}$

Venne proposto qualche mese fa da Lübbert, Ellenberger ed Hofmeister: si produce per l' azione simultanea del sodio e del CO_2 sull'α naftolo. È quasi insolubile nell'acqua, facilmente solubile nell'alcool, nell' etere, nel benzolo e nei carbonati alcalini; il sale di soda si scioglie nell' acqua nel rapporto di 6,37 : 100. Impedisce lo sviluppo dei bacteri della putrefazione, in soluzione di 1 : 2000; ed a 1 : 3000 ha azione disinfettante. È poco potente sui bacilli del carbonchio. Non disturba la digestione gastrica. Nei conigli è letale alla dose di gr. 1,5 ed alla necroscopia si trova infiammazione dello stomaco e dell'intestino.

XXV.

CREOLINA

del prof. PIETRO ALBERTONI.

La creolina è un prodotto secondario dalla pubblicazione del fenolo. I suoi componenti, secondo le analisi di Biel e Fischer, sono, su 100:

Naftalina 18. — Pirocresolo 30. — Paracresolo 10. — Xilenolo 5 Florolo 5. — Leucolina 5. — Basi piridriche 2. — Antracene 3. — Carburi aromatici indifferenti circa 20. — Ceneri 4,5-5,5. La creolina tedesca ha una composizione un po' diversa.

Si presenta come un liquido bruno, sciropposo, dell'odore di catrame e di sapore bruciante. Forma coll'acqua un'emulsione, si scioglie in tutti i rapporti nell'alcool e nell'etere.

Secondo le esperienze di Eisenberg, soluzioni di creolina al 5 $^0/_0$ uccidono tutti i microrganismi patogeni in 10 secondi. Soluzioni del 3 $^0/_0$ uccidono le spore del carbonchio in 48 ore, mentre con una soluzione di fenolo 8 $^0/_0$ dopo 7 giorni di azione si ha ancora sviluppo di spore.

La creolina è anche un energico *antiparassitario*, come risulta dalle estese esperienze di Fröhner sui parassiti di varî animali.

Arresta le emorragie parenchimatose per la sua proprietà di coagulare l'albumina e limita così la secrezione e separazione del muco.

Si è segnalato come pregio importantissimo della creolina la sua innocuità. I cavalli ne sopportano 50-100 gr. senza disturbi. Il dott. Späth con due colleghi ha preso per molto tempo delle dosi giornaliere di gr. 2,7-8, senza che l'appetito diminuisse. Le orine emesse si conservavano a lungo, non contenevano indicano; la formazione di gas intestinali era scemata, le feci avevano perduto il loro speciale odore. La creolina disinfetta, adunque, l'intestino.

Ma le esperienze di Penzoldt hanno limitato di molto la fiducia nel grado d'innocuità della creolina. Egli ha osservato che nei conigli alla dose di gr. 0,025 per Klgr., applicata nel cavo toracico e addominale, produce dispnea, cianosi, convulsioni, paralisi.

Le soluzioni di creolina dopo un certo tempo diventano veramente meno venefiche e nello stesso tempo inattive verso i bacteri (v. Esmarch).

Usi terapeutici. 1.° Come *antisettico* in chirurgia, invece del fenolo, del jodoforme, del sublimato. Si impiega una soluzione 2 $^0/_0$ per disinfezione di ferite e di piaghe, durante l'operazione una soluzione acquosa del $^1/_2$ $^0/_0$.

2.° Come *antiparassitario* si impiega sotto forma di linimento fatto con parti eguali di creolina e sapone verde e $^1/_2$-10 p. di spirito.

3.° Come *deodorante* si usa nel puerperio per lavacri dell'utero, nelle metriti, nelle cistiti, nell'otorrea, ecc.

4.° Come mezzo disinfettante dello stomaco e intestino nel vomito pertinace, nella dissenteria, nelle forme enteriche infettive.

5.° Si adopera estesamente per la disinfezione esterna di stalle, di abitazioni, di orine, di feci.

Internamente si può dare in pillole o in capsule gelatinose a dose di mezzo grammo per volta; esternamente in soluzione nell'acqua, nell'alcool o sotto forma di linimento secondo i casi.

XXVI.

GUAIACOLO $C_6\,H_4\begin{matrix}O\,C\,H_2 & 1)\\ O\,H & 2)\end{matrix}$

del prof. Pietro Albertoni.

È l'etere monometilico della pirocatechina. Si estrae dal creosoto del legno di faggio, che è una miscela di guaiacolo nella proporzione variabile di 60-90 % e di creosolo. Il guaiacolo è un liquido scolorato, fortemente rifrangente la luce, poco solubile nell'acqua, facilmente solubile negli olî grassi.

Le soluzioni di guaiacolo si alterano alla luce e devono essere conservate in vasi colorati.

Attesa la grande efficacia del creosoto nella tisi, Sahli pensò di sostituirvi il guaiacolo che ha il vantaggio di essere un corpo chimicamente ben definito e puro, mentre, d'altra parte, è il principale componente del creosoto del legno di faggio.

Le osservazioni di Sahli, di Schüller, di Fräntzel, di Horner, hanno in realtà dimostrato che il guaiacolo nel principio della malattia diminuisce lo stimolo della tosse, facilita l'espettorazione, migliora l'appetito e la nutrizione generale.

In alcuni casi la febbre si abbassa e cessa (Horner). I bacilli tubercolari, in seguito all'uso prolungato del medicamento, diminuiscono e scompaiano dallo sputo (Horner). A dosi singoli di 5 centgr. ripetute fino a consumarne mezzo grammo nella giornata, viene sopportato per mesi senza disturbi di sorta. Alcuni malati gravi con febbre elevata vomitano il medicamento o soffrono di diarrea.

Secondo esperienze di Marfori fatte nel mio laboratorio, dosi elevate di guaiacolo negli animali producono convulsioni; la pressione sanguigna viene poco modificata.

Si può dare in pillole di 5 centgr. ciascuna, cominciando da 3 fino a 10 al giorno, dopo i pasti.

Sahli consiglia la seguente formola:

Guajacol. purissim. 1,0-2,0
Acqua distill. 180,0
Spirit. vini 20,0

M. D. S. in vitro nigro. S. 2-3 volte al giorno un cucchiaino da caffè fino ad un cucchiaio da tavola in un bicchiere d'acqua dopo il pasto.

Il guaiacolo che si trova nel commercio è un preparato impurissimo (Albertoni).

XVII*.

CHINOLINA

del prof. V. CHIRONE e del prof. E. MARAGLIANO.

Farmacologia ed azione biologica (del prof. VINCENZO CHIRONE). — La chinolina $C_9 H_7 Az$, ch'è il tipo delle basi, così dette chinoliniche, della formola $C_n H_{2n-11} Az$, era venuta in grande rinomanza, ed aveva fatto concepire molte speranze, che potesse sostituire in terapeutica la chinina, o che almeno si fosse vicini ad ottenere per sintesi questo alcaloide importantissimo della cinchona. Le speranze crebbero poi a dismisura, quando nel 1883 Filehne e Fischer trovarono, che alcuni derivati dalla chinolina, cairina, cairolina, tallina, spiegano sull' organismo potente azione antipiretica. Malgrado, però, i rapporti chimici, che avvicinano la chinolina alla chinina, la clinica dimostrò che essa non poteva in alcuna maniera sostituire la chinina in terapeutica, e fu allora, che Fischer e Koenig, trovando la molecola chinina ricchissima d' idrogeno, prepararono gli idruri di chinolina, che Filehne poi sperimentò di azione potentemente antipiretica. Spingendo poi più oltre le cose, e trovando che l'azione degli idruri è molto fugace, si pensò di sostituire i radicali alcoolici all' idrogeno degli idruri, perchè gli ossidrili sono molto più ossidabili dei radicali alcoolici e l'esperienza fisiologica e clinica, infatti, dimostrò, che l'azione anco più potentemente antipiretica di questi ultimi, è più duratura dell'azione di quelli.

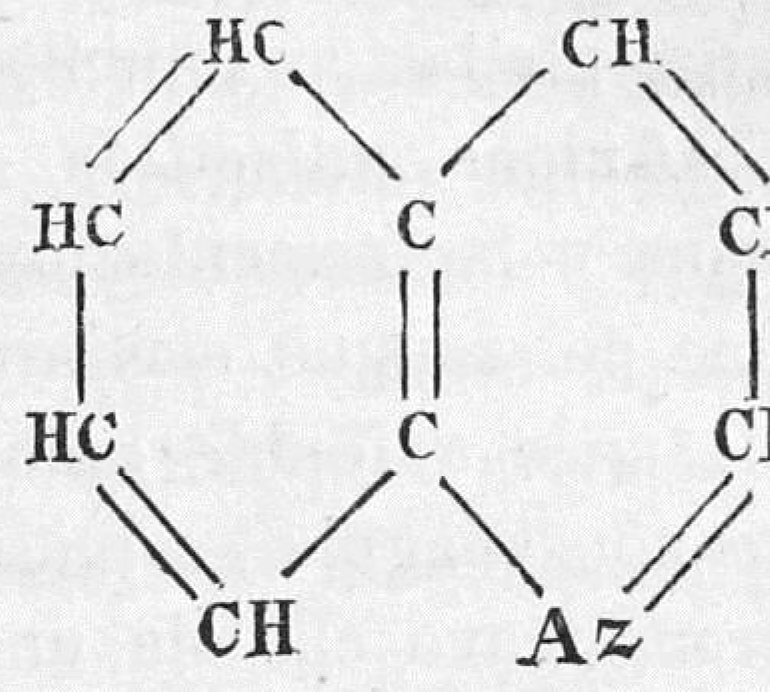
Non ostante tutti questi bellissimi studî, però, non solo non si è potuto sostituire la chinina in terapeutica; ma, anco come antipiretici semplici, la chinolina, la cairina, la cairolina e la tallina stessa, pare debbano oggi cedere il posto ad altra sostanza, l'antipirina, la quale spiega azione antipiretica importante, con meccanismo molto più innocuo. Di modo che, mentre le prime sostanze a poco a poco, nel lasso di pochi anni, sono scomparse dalla terapeutica, l'antipirina va acquistando sempre più terreno.

Storia naturale. — La chinolina $C_9 H_7 Az$, fu ottenuta dal Gerhardt nel 1842, trattando con potassa caustica la chinina, la stricnina o la cinconina e distillando, e la disse *chinoleina*. Nel 1835, però, Bunge aveva scoperto nell'olio animale di Dippel e nel catrame di carbon fossile una base che disse *leucolina*, ed anco Hofmann la trovò nel catrame di carbon fossile e questa, secondo molti chimici, sarebbe la stessa cosa della chinolina di oggidì, ma secondo altri, però, non sarebbe che un isomero. La

(*) A norma del lettore il N.º XVI spetta al gruppo della serie aromatica a pag. 123. La serie aromatica ha avuto una enumerazione sua propria e nell' ordine progressivo generale complessivamente ritenuta un solo articolo cui compete appunto il num XVI.

formola vera della chinolina fu stabilita dal Laurent e nella sua costituzione si può distinguere come una doppia associazione di benzoli, in cui un atomo di azoto ha sostituito C H.

Si è ritenuto quindi probabile, che rappresenti il nucleo fondamentale della chinina, la quale è di più alta composizione molecolare e della quale le catene laterali sono decadute pel riscaldamento colla potassa caustica. Williams ha poi dimostrato, che preparando nel modo suddetto la chinolina si formino due basi omologhe e Wyschnegrandsky ha trovato, che le basi omologhe non si formano distillando la cinconina con potassa ed ossido di rame. La chinolina, però, si è ottenuta con svariati altri processi e König l'ha ottenuta facendo passare il vapore di allilanilina sull'ossido di piombo, distillando l'acroleinanilina, scaldando a 180°-190° p. 1 d'anilina con p. 1 $^1/_2$ a 2 di acido solforico e p. 1 di glicerina, come anco distillando l'acido cinconico colla calce, ecc.



La chinolina è un liquido incoloro, che imbrunisce sotto l'influenza della luce, oleoso, mobilissimo, ha peso specifico di 1,0947 a 20°, bolle a 237°,1 alla pressione di 747. Ha odore aromatico suo proprio, sapore amaro-bruciante. È molto igroscopica e, lasciata lungamente con acqua sotto di una campana, dà l'idrato di chinolina. È poco solubile nell'acqua, solubilissima nell'alcool, nell'etere e negli olii grassi e volatili. È capace di solidificare trattata con una miscela frigorifera di anidride carbonica solida ed etere solforico.

La chinolina ha reazioni basiche e si combina agli acidi per dar dei sali cristallizzati. I suoi sali più importanti sono:

Il *tartrato di chinolina* $(C_9 H_7 Az)^3 (C_4 H_6 O_6)^4$, che cristallizza in aghi splendenti, incolori, inalterabili all'aria, di odore che ricorda quello delle mandorle amare, solubile a caldo nell'acqua e nell'alcool.

Il *salicilato di chinolina* $C_9 H_7 Az, C_7 H_6 O_3$, si presenta in polvere cristallina, bianca, poco solubile nell'acqua, 1 p. in più di 100.

Il *cloridrato* cristallizza con difficoltà, il *solfato* cristallizza, ma è molto deliquescente. Si sono poi ottenuti molti sali doppî, come il cloroplatinato, il cloro-aurato, ecc.

La reazione caratteristica della chinolina in forma di cloridrato, si ha col reattivo di Mayer, che dà un precipitato amorfo, bianco-giallastro, che si trasforma in una massa cristallina aghiforme coll'aggiunta di acido cloridrico. È sensibile a $^1/_{3500}$. Il cloridrato di chinolina dà colla potassa caustica un precipitato lattiginoso, solubile nell'alcool, nell'etere e nel cloroformio; col *carbonato sodico* dà un precipitato bianco insolubile in eccesso di reattivo; coll'*ammoniaca* un precipitato bianco, solubile in eccesso di reattivo; col *ioduro di potassio iodurato* (K I p. 7,

I p. 5, acqua p. 100) dà un precipitato rosso-bruno, insolubile nell'acido cloridrico; coll'acido fosfomolibdico (fosfomolibdato sodico p. 10, acqua p. 100 ed acido azotico sino a reazione fortemente acida) precipitato bianco-giallastro solubile nell'ammoniaca.

Azione antisettica. — Secondo Donath, impedisce la putrefazione dell'orina e la fermentazione del latte all'1 per 500; impedisce la putrefazione del sangue e ritarda la coagulazione del latte all'1 per 250 e coagula anco a freddo l'albumina disciolta nella stessa proporzione. Il sangue non coagula se messo in una soluzione all'1 $^0/_0$ di chinolina. Conrad Berens trovò che sia un potente antisettico.

Azione biologica; nosografismo. — Ingerita in piccole dosi (cg. 10-15), non determina fatti generali; a dosi maggiori (cg. 20-30), dà peso al capo, cefalea, senso di freddo in tutto il corpo, bruciore e dolore allo stomaco (Albertoni). Questi fatti non mancano mai con cg. 40 e scompaiono dopo 2 a 4 ore. Donath, però, ha trovato, sperimentando col cloridrato di chinolina, che può prendersene senza intolleranza di sorta cg. 50 in una volta, e consumare sino a g. 2 nelle 24 ore, senza inconvenienti.

Le esperienze fatte da molti sperimentatori sui conigli, hanno dimostrato, che iniettandone sotto la cute cg. 10 non si ha azione sensibile; ma iniettandone cg. 20 a 30 si ha stordimento, spossatezza, maggiore frequenza prima e poi riduzione numerica delle sistoli cardiache e dei movimenti respiratorî, diminuzione del potere eccito-motore del midollo spinale, abbassamento di temperatura, salivazione. Talora si ha un leggero miglioramento; ma poi mano mano il polso diviene raro e debole, la respirazione rara e superficiale, la temperatura si abbassa di parecchi gradi, si ha coma, il potere riflettore del midollo viene abolito e si ha collasso e morte. La pupilla reagisce a lungo. Iniettando poi sotto la cute una dose maggiore, cg. 60 a g. 1, con grande rapidità viene abolita la coscienza ed il potere riflettore del midollo, si ha paralisi generale e morte.

La sezione cadaverica ha constatato iperemia ed edema polmonale; cuore arrestato in diastole pieno di sangue; vasi addominali dilatati.

La chinolina pare si elimini piuttosto rapidamente dall'organismo e non ha azione cumulativa. Donath non l'ha rinvenuta nell'orina 24 a 48 ore dopo somministrata e Brieger pensa, che non si elimini in forma di chinolina, ma probabilmente in forma di acido piridincarbonico.

Sede e natura di azione. — Secondo M. Kendrich, la chinolina agisce prima sui centri cerebrali, donde la stupefazione e il coma, poi sui centri spinali, donde l'abolizione dei riflessi e la paralisi generale. Secondo lui, durante il coma, l'eccitabilità dei nervi periferici e l'irritabilità muscolare non erano modificate; l'irritazione spinale infatti e la stricnina davano convulsioni. Secondo questo sperimentatore, non agisce neppure a

dosi tossiche sul simpatico e sul vago e l'indebolimento del cuore e della respirazione si debbono ad azione sui centri nervosi (bulbo).

Conrad Bernes, invece, ammette, che le piccole dosi aumentino la forza e la frequenza della respirazione, eccitando il vago polmonale, che uccida a dosi tossiche per asfissia, provocata da azione deprimente sul centro respiratorio e che abbassi la pressione arteriosa, paralizzando i centri vaso-motorî e spiegando azione deprimente sul muscolo cardiaco. Egli ha trovato, inoltre, che diminuisce e poi abolisce la contrattilità muscolare, sia per l'azione locale, che per la generale e coagula la miosina e l'albumina.

La chinolina colle dosi terapiche non abbassa che di qualche decimo di grado solamente la temperatura; sono le dosi spinte, che sugli animali sani hanno determinato l'abbassamento termico di 1 o più gradi. La chinolina determina salivazione abbondante per la paralisi delle fibre secretorie della corda del timpano, secondo Conrad Bernes, ed aumenta anco la secrezione biliare: non ha azione contraente la milza.

Applicazioni terapeutiche (del prof. E. Maragliano). — La chinolina ed i suoi sali ebbero un momento di voga, ma attualmente il loro uso pratico, è quasi totalmente abbandonato. Le malattie nelle quali la chinolina venne applicata sono:

a) La febbre tifoide. — In questa venne prima usata da Jaksch, il quale da principio si valse del cloridrato, ma per il suo sapore disgustoso fu costretto a sostituirlo col tartrato ed il bitartrato di sapore meno sgradevole. Egli osservò che la chinolina abbassa veramente la temperatura, ma meno che la febbre. Sul decorso del morbo l'effetto è nullo.

Brieger con dosi di 6 grm. al giorno (2 grm. per dose) non ottenne la defervescenza. Seifert ebbe risultati poco incoraggianti nel complesso, sebbene abbia confermata l'attività deprimente sulla temperatura ed il rallentamento del polso. Notò costantemente l'impicciolimento della milza dietro l'uso del rimedio.

b) Nella difterite. — Seifert avrebbe avuti dal tartrato di chinolina effetti veramente sorprendenti. Da principio si valse di una soluzione di detto sale al 5 $^0/_0$ in acqua per pennellazione delle fauci.

Tuttavia, per l'odore e sapore ributtante di questo sale e per la poca sua solubilità, fu obbligato a sostituirla con una soluzione al 5 $^0/_0$ di chinolina pura in una miscela in parti uguali di acqua ed alcool.

Tali pennellazioni, anche ad alto grado di concentrazione, non producono alcun danno all'infuori di un leggiero bruciore.

I dolori prodotti dalla difterite vengono diminuiti prontamente. Il fetore della bocca scompare prontamente, le membrane si sciolgono in 12-24 ore, l'infiammazione delle glandole diminuisce di molto, la temperatura cade al normale. Marzel ed Unruh notarono pure buoni effetti dall'uso della chinolina col metodo di Seifert; Fidler e Gunther, invece, non ebbero del pari a lodarsene.

c) *Nella febbre dei tisici.* — Venne pure usata da Jaksch la chinolina in alcuni casi di tubercolosi polmonare alla dose di 1-2 grammi al giorno. Gli effetti furono dubbii. Brieger ed Albertoni, invece, ebbero risultati completamente negativi.

d) *Nella febbre intermittente.* — Jaksch usò il cloridrato di chinolina alla dose di 2 gr. in tre casi di infezione palustre. In due casi otteneva la guarigione. Nel terzo l'attacco venne ritardato nella *febbre ricorrente* e *neuralgia intermittente.* Lovy usava il tartrato di chinolina alla dose di un grammo tre ore prima dell'attacco. Gli effetti furono buoni.

Brieger, all'opposto, non ebbe dalla chinolina in casi gravi di questa infezione alcun vantaggio.

e) *Nella polmonite e nel reumatismo articolare* gli effetti ottenuti dai varii osservatori furono nulli.

f) *Nell'erisipela*, nella quale si mostrò capace di deprimere la temperatura e di rallentare il polso.

g) *Nella tosse canina* da Koch, il quale vide pel suo uso diminuire gli accessi in numero ed in intensità.

In complesso, meno che nella difterite, la chinolina non diede mai notevoli beneficii. È specialmente molesta agli ammalati pel suo cattivo gusto ed io che la ho esperimentata più volte, ho dovuto spesso sospenderne ancora l'uso per le molestie gastriche che ne ritraevano gli infermi. Per chi voglia farne uso è bene, secondo la pratica di Seifert, far bere dopo la presa della chinolina un bicchiere di limonata citrica o somministrare qualche pillola di ghiaccio.

Posologia e Farmacopea (del prof. Chirone). — Dei sali di chinolina pare sia preferibile il tartrato, per la stabilità e relativa solubilità del preparato, ma possono anco usarsi gli altri sali, cloridrato, solfato e salicilato. Wertheim, anzi, preferì la chinolina pura in soluzione alcoolica od eterea. I sali di chinolina possono prendersi internamente in bolo nell'ostia da 1 a 3 g. nelle 24 ore, 20 a 60 cg. per volta. Sono stati usati, però, a dose molto maggiore, sino a 6 gr., ma non si può contare sulla tolleranza. Si potrebbero anco suggerire in soluzione acquosa acidulata ed edulcorata con uno sciroppo. Non possono, però, somministrarsi per iniezione ipodermica, perchè darebbero irritazione e facilmente irritazione ed ascesso.

Nell' infezione malarica si raccomandò 1-3 ore prima dell' accesso febbrile e fu adottata la formola seguente, che venne usata ancora in altre febbri.

Tartrato di chinolina	g. 1
Acqua distillata.	» 50
Acqua dist. di lauro ceraso. . . .	» 3
Sciroppo di lamponi	» 50

Da prendersi in 3 volte. Se si ha nausea dopo l'ingestione del me-

dicamento si raccomanda un cucchiaio di succo di limone o dei pezzettini di ghiaccio.

Per uso esterno nella difterite, Seifert consiglia la seguente soluzione:

Chinolina pura	g.	1
Acqua distillata	»	500
Alcool	»	50
Olio di menta pip.	gocce	2

Se ne fanno gargarismi. Questa soluzione usata per collutorii riesce dentrifica.

Ovvero: — Chinolina pura.	g.	5
Acqua distillata	»	50
Alcool	»	50

Per pennellature sulle placche difteriche.

Chirone.

BIBLIOGRAFIA. — I. Donath, *Physiologische und physiologisch-chemische Wirhungen des Chinolins,* Ber. d. deutsch. Chem. Ges. XIV, Berlino, 1881. — Idem. *Congresso internazionale* di Londra, 1881, 1, pag. 463. — M. Kendrich, *Report on the physiological action of the chinoline*, ecc. Brit. med. I may, 1878. — A. Bach e G. Loimann, *Versuche über die physiologische Virkung des Chinolins,* Virchow's, Arch. Bd. 86, pag. 456, 1881. — K. Salkowsky, *Chinolin and seine physiologische Virkung.* Petersburger, med. Wochen. 1882. — I. Donath, *Zur ärztlichen Anwendung des Chinolins,* Prager, med. Wochen. N.° 28, 1881. — Brieger, *Ueber antiseptische Wirkung des Chinolinum tartaricum,* Zeitsch. f. Kl. med. IV, 1882. 1 e 2, pag. 296. — Conrad Bernes, *Azione fisiologica del Tartrato di Chinolina.* Thérapeutic., Gaz. 1885, pag. 433. — Gerhardt, *Rapp. annuel de Berzelius,* 1873, Compt. Rend. des Trav. de Chim. 1845, p. 30. — Bromey, *Ann. d. Chim. u. Pharm.* t. 52. — Laurent, *Ann. de Chim. et de Phys,* XIX. — C. G. Williams, *Ann. de Chim. et de Phys*, XLV. — Wyschnegradsky, *Berichte d. deut. Chim. Gesell. z.* Berlin, 1880. — König, Ber. 1879, pag. 435. — Idem., *Studiën über die Alcaloide*, trat. in Monscient, 1881, pag. 821. — Idem., Ber. XIII. pag. 911. — Id. Ber. XII, pag. 1320. — Böettinger, Ber. XIII, pag. 2165. — Köenigs, Ber. XII, pag. 98. — Skraup, *Monaths f. Chena,* 1881, pag. 139' *e Mon. Scient.* 1881. — Bourcart, *Mon. scient.*, 1883, pag. 488. — Rudolf v. Jaksch, *Versuche über die therapeutische Wirksamkeit des Chinolins,* Prager med. Wochens. 1881, M. 24 u. 25, pag. 233. — Brieger, *Berlin, Ueber die antipyretische Wirkung des Chinolinum tartaricum.* Zeitsch. fur klin. medic. Bd. IV, pag. 296. — Koch G. *Wiesbaden, Das Chinolinum tartaricum, das neue Ersatzmittel des Chinins als Heilmittel gegen den Kenchhusten,* Berl. Klin. Wochens. 1882, 13. — Otto Seifert, *UeberBehandlung von Diphtheritis mit chinolin,* Berl. Klin. Woch. 1882-22-23-24. — Id. *Berl. Klin. Woch.* 1883. 36-37. — Id. *Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger neueren Arzneimittel* (*Hydrochinon chinolinum tartaricum*, *Kairinum muriaticum*), Wurzburg, 1883. — Stitzing, *Aeriztl. Intelligenz blatt.*, 1881. M. 1. — Unruh, *Jahresbericht der Gesellschaft für Natur und Heilkunde in Dresden,* 1882-1883, *Ueber chinolin bei Diphtheritis.* — Rosenthal, *Ueber die Virkung des chinolins,* Deutsches Archiv. für Klinische Medicin, 42 Bd. 1, bis 3. Heft. pag. 206.

XVIII.

CAIRINA, OSSIDROETILCHINOLINA, CLORIDRATO DI OSSIDROMETILCHINOLINA.

del prof. VINCENZO CHIRONE in Padova e del prof. E. MARAGLIANO in Genova.

A) PARTE FARMACOLOGICA

del prof. V. CHIRONE.

Storia naturale. — Col nome di cairina va oggi in commercio la *ossidroetilchinolina* $C_9 H_9 (OH) AzC_2 H^5$ o meglio il *cloridrato di ossidroetilchinolina* $C_9 H_9 (OH) AzC_2 H_5, HCl$; ma vi è ancora un'altra cairina, la quale è il *cloridrato dell'ossidrometilchinolina* $C_9 H_9 (OH) Az C H'_3, HCl + H_2 O$ che fu per la prima studiata ed introdotta in terapeutica. Queste due sostanze furono dette ancora *cairina A* la prima e *cairina* M la seconda ed hanno un'azione quasi identica, siccome dimostrò il Filehne, che pel primo ebbe a studiarle; ma oggi si trova in commercio solamente la prima, perchè di più facile preparazione.

Si ottiene neutralizzando coll' acido cloridrico la ossidroetilchinolina ed è bianca, cristallizza in prismi leggieri, solubilissimi nell' acqua (1 p. in 4), solubili nell'alcool, poco solubili nell'etere e nell'acido cloridrico, di sapore amarognolo salino, alquanto disgustoso. La cairina è anidra, e riscaldata sino a 110^0 c. non perde di peso: a 230^0 comincia ad arrossare, a 235^0 fonde scomponendosi. La soluzione acquosa ha reazione acida e tutte le soluzioni sotto l'influenza della luce imbruniscono in breve tempo.

La soluzione acquosa di cairina dà colla potassa o colla soda un precipitato bianco, solubile in piccolo eccesso di reattivo, colorandosi in violetto e poi in bruno; coll'ammoniaca dà un precipitato bianco, incompletamente solubile in eccesso di reattivo.

Coi reagenti generali degli alcaloidi la soluzione acquosa ad $^1/_{100}$ dà le seguenti reazioni.

Col *cloruro di oro* precipitato rosso, che poi imbrunisce con separazione di una polvere nera e riduzione.

Col *cloruro di platino* nessun precipitato; ma la soluzione lentamente si arrossa, specialmente se si riscalda.

Col *cloruro mercurico* s'intorbida appena, ma in soluzione concentrata dà un precipitato cristallino, formato di bei cristalli aghiformi a foglia di selce, solubile nell'acido cloridrico.

Coll'*acido fosfotungstico,* precipitato biancastro.

Coll'*acido picrico,* precipitato giallastro.

Col *tannino*, nessun precipitato.

Col joduro *potassico iodurato,* precipitato caffè-scuro, quasi nero.

Coll'*acido fosfomolibdico* precipitato giallo, solubile nell'ammoniaca con colorazione azzurra intensa.

Col *cloruro ferrico* dà una bella colorazione azzurra, che istantaneamente scompare e passa al rosso scuro.

Coll'*acqua di cloro, ferrocianuro* ed *ammoniaca*, non dà le reazioni della chinina.

A queste ed altre reazioni, il Guareschi ne aggiunge ancora delle altre da lui osservate e che possono utilizzarsi per la ricerca della cairina.

Coll'*acqua di cloro* le soluzioni di cairina si colorano in rosso vivo persistente: reazione sensibile a $^1/_{40000}$.

Coll'*acqua di bromo*, colorazione rosso-aranciato.

Coll'*ipoclorito di calcio*, precipitato bruno, che passa rapidamente al rosso, poi al giallo sporco. Se le soluzioni sono molto diluite, si ha colorazione in violetto, che scomparisce con leggero eccesso di cloro. La colorazione in violetto si manifesta anco in soluzioni ad $^1/_{40000}$ con una traccia d'ipoclorito. Se si scalda la cairina o la sua soluzione con *potassa*, imbrunisce; quando la massa è quasi secca, trattandola con *cloroformio*, si manifesta una bella colorazione azzurro-verdastra.

L'*acido nitrico* a 1,40 d. colora in rosso intenso le soluzioni di cairina (Della Cella). Sensibilità $^1/_{20000}$.

Azione antisettica. — È stata studiata specialmente dal Popoff, che la trovò importantissima. Mettendo g. 0,80 di cairina o meglio ancora g. 1 in 100 c. c. di urina, questa rimane indefinitamente indecomposta. L'infuso di carne, ottenuto con g. 6 di carne e c. c. 20 di acqua, si conserva inalterato per un mese, aggiungendovi g. 0,50 di cairina, si conserva per 4 mesi coll' aggiunta di g. 1 di cairina, malgrado che dopo 2 settimane si siano già sviluppati nella soluzione abbondanti bacterî. Alla diluzione del 0,70 per 100, la cairina impedisce la decomposizione dell' urea. La fermentazione alcoolica viene considerevolmente ritardata dalla cairina alla diluzione di 0,20 $^0/_0$: viene impedita alla diluzione di 0,40 $^0/_0$.

Risultati meno importanti, secondo noi, diedero l'esperienze di De-Renzi. Mettendo g. 0,25 di cairina in g. 15 di orina, questa rimane acida e senza odore ammoniacale per 24 ore solamente. Trattando con g. 0,25 di cairina g. 6 di soluzione di un escreato pneumonico, dopo 24 ore constatò, che spandeva debole odore e dopo 3 giorni presentava scarsi bacterî. Mettendo g. 15 di carne vaccina in infusione nell' acqua distillata ed aggiungendovi g. 0,40 di cairina, la carne dava, dopo 5 giorni, solamente leggero odore aromatico, e dopo 10 giorni si osservava solo una zona di putrefazione, facendo vedere nel liquido molti bacterî vivacissimi. Dell'orina, emessa durante l'azione della cairina, si conservò inalterata per 3 mesi.

Azione biologica, nosografismo. — Filehne trovò, che con g. 1 a

g. 1,50 di cairina, non si produceva alcun sintoma in individui sani e robusti. Maragliano, però, De-Renzi, Queirolo, Graziadei, ecc. trovarono, che g. 1 in una volta o in più volte nella giornata, nell'uomo sano riduceva di 6 ad 8 il numero delle sistoli cardiache per minuto, aumentando leggermente la loro energia. La pressione sanguigna rimane immutata o si eleva debolmente. La meccanica respiratoria non viene modificata, la temperatura rimane immutata, come aveva osservato il Filehne, o si abbassa di qualche decimo di grado; non si hanno disordini gastro-enterici. Parecchi sperimentatori non hanno osservato per queste dosi disordini nervosi; ma Voraglia ha osservato, specialmente negli individui deboli, senso di bruciore alle narici ed alla gola, iniezione del viso, della congiuntiva oculo-palpebrale con lagrimazione e cefalea leggera. De-Renzi poi ha osservato qualche volta delle contrazioni spasmodiche di parecchi gruppi muscolari ed aumento della forza muscolare; Merckel, con dosi maggiori, delirio e allucinazioni quasi maniache.

La cairina si elimina piuttosto rapidamente dall'organismo. L'orina d'ordinario si colora in verdastro oscuro; raramente in verde olivastro o verde chiaro; ma rimane acida per molto tempo. Rimane immutata la quantità dell'orina emessa nelle 24 ore, il suo peso specifico, l'urea ed i sali. Ludwig ha trovato, che non tutta la cairina versata nel sangue si elimina, una parte crede si decomponga nell'organismo e Hallopeau e Girot l'hanno rinvenuta nell'orina 25 minuti dopo, ch'era stata iniettata sotto la cute. Secondo le accurate ricerche del Della Cella, la cairina comparisce nelle orine mezz' ora dopo ingerita e nelle prime 8 ore si eliminino i $^3/_5$ della dose ingerita; nelle 2 ore successive si elimina $^1/_5$, il rimanente nelle 24 ore. Talora, però, ha rinvenuto delle tracce di cairina nelle orine dopo 50 ore. Le orine emesse durante l'azione della cairina resistono molto alla putrefazione, siccome ha trovato il De Renzi, Filehne e Ludwig; però, le hanno trovate, malgrado ciò, ricche di microrganismi, con predominio di bacterî vivacissimi.

Per riconoscere la presenza della cairina nell'orina, Della Cella e De Renzi la concentravano a metà volume e la trattavano col cloruro ferrico, ottenendo la colorizzazione in rosso. Ludwig poi alcalizza le orine con potassa caustica o con ammoniaca ed estrae, per mezzo dell'etere, una sostanza oleosa, che dà tutte le reazioni della cairina. Secondo Guareschi, si dovrebbe trattare l'orina con soda e poi agitare con etere. Decantando l'etere incolore, ed evaporando a bagno maria, si ottiene un piccolo residuo, che, nentralizzato con acido cloridrico, dà tutte le reazioni della cairina e specialmente quelle coll'acqua di cloro, coll'ipoclorito e coll'acido azotico.

Il fatto che la temperatura normale non venga abbassata dalle dosi terapiche della cairina, mentre le temperature febbrili, come si vedrà, vengono potentemente abbassate, fecero fare ad Ostapenko le seguenti

sperienze. Dando gr. 1 al mattino ed altrettanto alla sera ai cani sani, vide che la temperatura non veniva abbassata ed allora determinò nello stesso animale la febbre settica e somministrò le stesse dosi, ottenendo dopo 20 a 40 minuti un abbassamento termico di $1^0,3$ a $2^0,7$ della durata di 2 a 4 ore e mezzo, dopo del quale la temperatura risaliva. Dando poi le stesse dosi ai cani sofferenti febbre infiammatoria, ottenne un abbassamento termico di solo $0^0,3$ a $0^0,7$ della durata di mezza a 2 ore. Somministrando, inoltre, gr. 0,50 di cairina due volte al giorno, ai cani con febbre settica, ottenne abbassamento termico di $0^0,2$ a $1^0,4$ dopo mezz'ora o un'ora e mezzo, della durata di mezz'ora ad un'ora e mezzo; e dando la stessa dose ai cani con febbre infiammatoria, ottenne un abbassamento termico di $0^0,2$ a $0^0,5$ di brevissima durata. Dando la dose di gr. 0,50 ogni ora o ogni ora e mezzo, vide scendere la temperatura di 5^0, c. ma ebbe fenomeni tossici.

Nelle rane Popoff ottenne con cg. 1 di cairina, somministrata per iniezione ipodermica, prima un poco di eccitamento e poi apatia, paresi degli arti posteriori, ritardo, poi arresto del respiro, riduzione numerica delle sistoli, con diastoli prolungate e sistoli incomplete, sino all'arresto del cuore in diastole, poi talora guarigione. Con dosi minori si avevano gli stessi fatti, meno intensi e che si dissipavano più rapidamente; con dosi tossiche (cg. 1 a 2) morte rapida.

Hallopeau e Girat trovarono, che la dose tossica minima per la cavia e per i cani, è di cg. 30 per Kg. di peso dell'animale. Il sangue delle cavie, che hanno ricevuto forte dose di cairina coagula con difficoltà; il sangue dei cani avvelenati prende un colorito seppia. Le dosi tossiche non solo, ma anco quelle spinte, abbassano anco la temperatura normale, si ha riduzione numerica delle sistoli e delle respirazioni, miosi, risoluzione muscolare ed anestesia, arresto del cuore in diastole.

Sede e natura di azione. — Filehne, che studiò pel primo la cairina e la introdusse in terapeutica, ammise che riusciva ad abbassare la temperatura per azione sui centri termogeni; ma questa sede di azione non è che presunta, direi, mentre più tardi fu dimostrato dallo sperimento, che la cairina agisce sui centri vaso-motorii e sul sangue, di modo che la cairina è un agente nervoso ed ematico allo stesso tempo. Io dissi presunta l'azione sui centri nervosi termogeni, solo perchè non vi sono sperienze, che la dimostrino direttamente, ma oramai l'osservazione clinica specialmente, ma anco lo sperimento fisiologico, han dimostrato, che ogni antitermico vero, sia nello stesso tempo analgesico, ogni moderatore della termogenesi, sia un attutente la percezione del dolore; per cui è indubitato, che agiscono sui centri cerebrali.

Il Queirolo, intanto, pel primo constatò sperimentalmente, che la cairina dilata i vasi sanguigni periferici, sia sull'uomo sano, che sul malato, prima di abbassare la temperatura, e che, esaurita l'azione del far-

maco, si ha costrizione dei vasi sanguigni periferici, alla quale tien dietro immediatamente il rielevamento della temperatura. Quest'azione della cairina sui nervi vaso-motorii è molto più importante sugl'individui febbricitanti, che sui sani, e insieme colla dilatazione vascolare si ha sudore più o meno profuso. D'altra parte, il Maragliano potè constatare col calorimetro di Winternitz, che si ha, durante l' azione della cairina, aumento della dispersione di calorico, che raggiunge il massimo nel momento della defervescenza. Questa dispersione di calorico evidentemente dipende dalla dilatazione vascolare, ed in parte anco dall'evaporizzazione del sudore.

Il Murri spiega benissimo il fatto, in apparenza contradditorio, che, cioè, la cairina abbassi potentemente la temperatura febbrile, e quasi non abbassi la temperatura normale. Egli osserva, che la cairina non agisce contro il processo morboso, perchè agisce contro ogni febbre, e dimostra con esperienze, che abbassandosi la temperatura centrale per l' azione della cairina, si eleva la periferica e si ha sudore più o meno copioso. Ciò non potrebbe avvenire quindi, che per dilatazione dei vasi sanguigni periferifici. Questa dilatazione vascolare, secondo il suo modo di vedere, che a noi sembra ragionevolissimo, non sarà nevro-paralitica; ma probabilmente dipenderà da eccitamento dei vasi motorii dilatatori, perchè il fenomeno avviene molto prontamente ed un intenso brivido segue l'esaurimento dell'azione del farmaco. Avviene, quindi, che, finito l'eccitamento, i nervi vaso-motorii dilatatori cadono in collasso e prendono il predominio i costrittori, per cui contrazione vasale e brivido più o meno protratto. Infatti, in questo stadio di azione si trova abbassamento della temperatura periferica ed elevamento della centrale. Ora, la differenza di azione sui sani e sui malati si può spiegare pel fatto, che nel sano i poteri regolatori sono integri, per cui appena la cairina produce il raffreddamento, questo viene compensato, per cui anco nel sano viene l'aumento del circolo periferico, ma l'azione sulla temperatura centrale è nulla. Contribuisce poi a rendere più importante l'azione ipotermica sui malati, la più elevata temperatura del sangue, la minore tonicità muscolare delle pareti vasali, la maggiore eccitabilità dei centri nervo-muscolari, ecc. Elevando, difatti, la temperatura periferica per mezzo di bagni caldi, il Murri ha ottenuto tutte le fasi dell'azione della cairina sugl'infermi. Facendo poi numerose sperienze sui sani, si è convinto che l'azione della cairina sui centri nervosi non sia temibile, perchè non grave, nè duratura.

Bisogna ammettere, però, col Maragliano e con moltissimi altri una reale minore produzione di calorico, il quale si spiega principalmente per l'azione sull'emoglobina e quindi sul ricambio materiale, ma, secondo altri, anco per azione diretta sui centri termogeni. L'azione sul sangue è stata provata principalmente dall' esperienze di Maragliano e di Löwe;

noi l'abbiamo confermata. Il Maragliano dimostrò, che dopo l'uso di 2 a 5 g. di cairina il sangue assorbe meglio l'ossigeno: e che dopo l'uso di gr. 5 a 10 è diminuita la capacità respiratoria del sangue. Il Löwe ha poi constatato, che la cairina distrugge l'emoglobina e, infatti, l'emoglobina diminuisce del 10 al 20 %, malgrado che gli emociti rimangano inalterati (Livierato). Hallopeau e Girat poi han trovato il sangue degli animali avvelenati con cairina assai scuro, sino a nero di seppia.

Io, facendo una soluzione ematica con acqua distillata, capace di dare lo spettro tipico dell'ossiemoglobina e trattandola con soluzione di cairina, ho trovato, che mano mano vanno scomparendo le due strisce di assorbimento dell'ossiemoglobina e va comparendo sul rosso la striscia di assorbimento della metaemoglobina. Per ottenere questo risultato, però, bisognano forti dosi di cairina ed il sangue degli animali avvelenati con cairina pare non abbia dato lo spettro della metemoglobina. La cairina agirebbe quindi come l'acido salicilico e come anco la tallina, opponendosi prima all'ossidazione del sangue e poi a dosi fortissime dando metaemoglobina. In questa azione tiene il primo posto la tallina, il secondo la cairina, il terzo l'acido salicilico. Non cedendo quindi il sangue con facilità ai tessuti l'ossigeno, si spiegherebbe la minore produzione di calorico, che viene confermato anco dalla minore eliminazione dei prodotti regressivi.

Il Levierato, infatti, ha trovato, che per l'influenza della cairina diminuisce in modo considerevole la eliminazione dell' anidride carbonica coll'aria espirata e che tanto nei sani, che nei febbricitanti, l'urea diminuisce anch'essa di $^1/_8$ ad $^1/_4$. Coscience poi ha trovato, che si hanno per la cairina costantemente disordini respiratorî e che la produzione di anidride carbonica diminuisce progressivamente, a misura che la temperatura si abbassa e quando la temperatura si eleva, essendosi esaurita l'azione delfarmaco, aumenta la produzione della CO^2. Ha trovato, poi, che durante l'azione della cairina l'urea diminuiscè di giorno in giorno come 9,4,3,2 e sospendendo la cairina aumenta come 1,2,3,4, in un cane mantenuto in istato di equilibrio nutritivo.

Posologia e Farmacopea. — Lasciando al clinico d'indicare il metodo più conveniente di somministrazione, se pure oggi merita in qualche caso di essere preferita ad altri antipiretici molto più innocui, diremo che può solo somministrarsi da gr. 0,20 a gr. 1 per volta e che si può ripetere la dose ogni ora e mezzo o 2 ore, per 6 a 10 volte. La tolleranza varia, però, moltissimo cogl'individui e colle condizioni morbose. Nei fanciulli si può dare da cg. 15 a 50 per volta.

La migliore forma medicamentosa è quella delle *capsule gelatinose*, perchè viene in questa forma ben tollerata. Si è somministrata anco in bolo nell'ostia o in soluzione nell'acqua con un correttivo, ma viene molto meno tollerata. Così tutti gli sperimentatori quasi si accordano nel dichiarare, che non può somministrarsi per iniezione ipodermica, perchè darebbe

la flogosi e l'ascesso; ma Queirolo afferma però, che può somministrarsene gr. 0,50 in gr. 1 di acqua distillata calda e che si ottiene azione pronta senza intolleranza locale. Venne pure usata per clistere.

BIBLIOGRAFIA. — Cohn e Zadek, *Ueber Wirkung des kairin*, Deutsch med. Woch., 1883. — Albertoni e Guareschi, *Chinolina, Kairolina, Kairina ed altri derivati chinolinici, sotto l'aspetto chimico, fisiologico e terapeutico,* Riv. di clinica med. e farmac. 1883, p. 241. — Albertoni, *Ricerche farmacologiche sulla cairina,* l'Italia medica, 1884. — Maragliano E., *Ricerche sulla modalità di azione della cairina,* Italia med., 1884. — Murri, *Sul meccanismo dell'antipiresi cairinica,* Bull. delle scien. med. di Bologna, 1884. — Queirolo, *Sull'uso ipodermico della cairina.* — Gui, *Sull'azione della cairina,* Gaz. med. di Roma, 1884. — Graziadei, *La cairina*, Riv. di chim. med. e farmac., 1884. — Popoff, *A contribution to the study of the Pharma cological action of kairin, on the animal system.*, Meditz. Obosrénié, 1884. — Ostapenko, *Kairin,* Meditz. Westnik, 1883. — Girat, *Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique des chlorhydrate de kairine,* Thèse de Paris, 1883. — Filehne, *Ueber nerce antypiretische,* Mittelen. Berl. klin. Woch., 1882. — Hallopeau e Girat, *Sur le chlorydrate de kairine,* Comp. ren. de la Soc. de Biol., 1883. — Della Cella, *Note chimiche sulla cairina,* It. med., 1883. — Filehne, *Weiteres ueber Kairin und analoge Körper*, Berl. klin. Woch., 1883. — Varaglia, *Nota sulla cairina,* Gaz. delle clin. n. 24 e 25, — Pellacani P., *Contribuzioni alla farmacologia del gruppo della chinolina,* Arch. per le scien. med., vol. IX. — De Renzi, *Azione fisiologica e terapeutica della kairina,* Riv. di Clin. e Terap. 1883. — Albertoni P., *Ricerche farmacologiche sul gruppo della chinolina,* Riv. di. clin. med. e farmc. 1884.

B) PARTE CLINICO-TERAPEUTICA

del prof. E. MARAGLIANO.

Generalità — Oggi è il caso di chiedersi se in realtà sia ancora opportuno occuparci delle applicazioni terapeutiche della cairina. Questo farmaco destinato a combattere genericamente la febbre, senza la pretesa di avere azione specifica alcuna sulle cause che nelle fattispecie determinano il morbo e la febbre che lo accompagna, è ora naturalmente posposto ai rimedî più recenti che hanno al pari di lui un'azione antifebbrile generica; ma che sono capaci di svolgerla a dosi minori con uguale ed anche maggiore potenza e per uno spazio di tempo maggiore.

Non credo, però, sia il caso di dargli assoluto ostracismo dal campo della pratica. È utile avere alle mani rimedî di azione congenere, perchè spesso è utile alternarne l'uso e perchè accade non raramente di vederne uno tollerato meglio dell'altro per speciali idiosincrasie.

E, oltre a questo, la cairina merita dal punto di vista storico un posto onorato nei rimedî antipiretici moderni. Fu, infatti, il primo dei farmaci di grande potenza e di facile uso contro la febbre che siasi usato. Me ne occupo un po' diffusamente, quindi; nè per questo solo, ma perchè lo studio di questo rimedio mi ha dato altre volte e mi dà pure adesso occasione di esporre alcune norme generali sull'impiego dei rimedî an-

tipiretici, da me pure dettate appunto a proposito della cairina e poi da tutti universalmente ripetute, a proposito di tutti i farmaci congeneri.

Alla cairina vennero fatte molte accuse. Le si fa debito di produrre disturbi gastrici caratterizzati da nausea e vomito, di dar luogo a profuso sudore, determinare cianosi e di essere poi causa d'intensi brividi alla ripresa febbrile una volta che la sua azione sia esaurita. La si accusò infine di poter dar luogo a grave collasso. È vero che qualche volta si hanno disturbi gastrici, raramente, però, a me accadde di osservarli. È, invece abituale il sudore, come abituali la cianosi ed i brividi, ma questi davvero non sono fenomeni da dover poi tanto preoccupare il pratico, dappoichè non dànno luogo ad apprezzabile e perniciosa conseguenza alcuna. Del resto, sono fenomeni che si hanno del pari dal più al meno coll'uso sia dei rimedi della serie aromatica, sia con quelli di tutti i derivati della chinolina. Nè questi sarebbero motivi da giustificare l'abbandono del farmaco. Il collasso è un fenomeno che si ha solo per la sconsiderata somministrazione del rimedio. Io che ho usata la cairina su vastissima scala, posso assicurare di non avere mai veduto collasso nei miei malati circondandomi delle opportune cautele.

L'uso prolungato della cairina alle dosi medicinali opportunamente somministrate, non ha alcun effetto dannoso. Io ho fatte nei tifosi cure prolungate con questo rimedio, propinando complessivamente nel corso di una cura 70 grammi di cairina e Sorgius arrivò in 58 giorni a farne consumare 308 grammi ad un ammalato, senza osservarne danno alcuno. Ho potuto quindi acquistare la convinzione che le dosi somministrate un giorno non possono avere effetto cumulativo con quelle somministrate nel giorno successivo, per cui se ne può prolungare impunemente l'uso.

L'azione antipiretica della cairina comincia ad estrinsecarsi entro la prima mezz'ora della sua somministrazione, raggiunge il suo maximum in capo ad una o due ore, si mantiene in media per due ore e talora può mantenersi fino a sei ore.

La apiressia cairinica è accompagnata da cianosi e da sudore: la ripresa febbrile è annunziata da brividi forti ed ha luogo bruscamente. Il sudore e la cianosi sono in rapporto colla depressione termica avvenuta. Mentre non si osservano in quei soggetti sani nei quali il farmaco non ha indotto abbassamento di temperatura, si notano nei febbricitanti in cui l'abbassamento si è avuto e tanto più intensamente, quanto più forte e rapida è stata la depressione. La ripresa della febbre è accompagnata da brividi, tanto più intensi, quanto più elevata era la temperatura iniziale e più marcata la depressione avvenuta. In un soggetto nel quale la temperatura da 40 discenda rapidamente per effetto della cairina a 37, il brivido di ripresa è certo assai più intenso di quello che si abbia in un soggetto in cui da 39 la temperatura sia discesa a 38. La ripresa nella massima parte dei casi ha luogo bruscamente, di guisa che nello

spazio di mezz'ora od al massimo di un'ora la curva termica raggiunge di bel nuovo cifre altissime. Questo brusco passaggio dalla più marcata apiressia a febbre elevata, è evidentemente la condizione determinante del brivido, il quale non è per sè attribuibile alla cairina. Quando, infatti, somministriamo il farmaco a dosi subentranti, in modo da mantenere costantemente l'apiressia ed impedire le successive elevazioni, non vediamo mai manifestarsi il brivido, malgrado la forte quantità di cairina propinata.

Gli effetti antipiretici della cairina non sono, però, costanti. Una medesima dose ed una stessa quantità del farmaco dispiegano un'azione diversa nei diversi individui, in uno stesso individuo nei diversi giorni della malattia ed in una stessa giornata nello stesso individuo a seconda che il farmaco viene propinato nel periodo ascendente della curva termica, oppure quando la curva abbia raggiunto il suo acme. Nel periodo ascendente l'effetto è assai meno marcato di quello che non lo sia quando la temperatura ha raggiunto il suo punto culminante. Ed anzi l'effetto è tanto maggiore, quanto più alta è la cifra della temperatura al momento in cui si comincia la somministrazione del farmaco.

Filehne aveva già nelle sue prime pubblicazioni sulla cairina intravedute le varietà che si hanno nel potere antipiretico del farmaco nei varii individui e fece dipendere questa varietà dal diverso peso e dalla varia robustezza dei soggetti da lui posti in esame. Le mie ricerche non mi permettono di confermare la ipotesi di Filehne, la quale, del resto, non sarebbe applicabile che a spiegare la varietà d'azione da individuo a individuo, ma non le altre modalità più innanzi indicate. Questa varia capacità d'azione antipiretica della cairina, dipende evidentemente da condizioni ben diverse da quelle cui Filehne ha creduto poterla attribuire.

Quali saranno queste condizioni? Noi evidentemente siamo di fronte a due potenze, dal cui conflitto, poi, scaturisce la risultante che si offre alla nostra osservazione: cioè il grado di depressione termica ottenuta.

Una di queste due potenze è il farmaco, l'altra la temperatura febbrile. Il farmaco è un termine invariabile nella sua capacità potenziale di modificare in una data misura la termogenesi. Una stessa dose di sostanza è sempre per sè capace di sviluppare la medesima influenza.

La temperatura febbrile, invece, è la risultante di condizioni che ignoriamo e che quindi possono essere di loro natura variabilissime. Ogni qualvolta noi abbiamo un dato grado di temperatura febbrile, non possiamo davvero dire che sia la espressione di condizioni perfettamente uguali. Chi, oggi, è in grado di poter osservare che tutte le volte, nelle quali, per esempio, in svariate infermità si ha una temperatura di 40 centigradi, sia in tutti i soggetti che la presentano avvenuto da un lato uguale aumento di calorie e dall'altro uguale diminuzione nel disperdimento? Chi può, oggi, escludere che si abbiano delle febbri in cui predomini l'aumento di produzione del calorico ed altre, invece, dovute alla

preponderante diminuzione nel disperdimento? E possiamo poi ritenere che, ammesso anche l'aumento di calorie prodotto, in tutti i febbricitanti quest'aumento dipenda dalle medesime condizioni? E i dubbî ed i quesiti si potrebbero, davvero, indefinitamente moltiplicare in un tema così oscuro quale è quello che riguarda la prognosi delle febbri, ma entreremmo in un campo sempre più ipotetico e non corrispondente allo scopo del nostro tema.

Questo solo è certo, che le varietà nell'azione antipiretica della cairina, da noi segnalate, non sono alla cairina imputabili, sibbene alle condizioni che governano la temperatura febbrile, la quale ora è più, ora è meno resistente all'azione del farmaco.

Questa resistenza, che, come dimostrano le nostre osservazioni, è indipendente dal grado termico e si modifica ed oscilla entro limiti amplissimi, restando il grado termico immutato, merita di essere presa in grande considerazione e di essere ritenuta quale attributo essenziale e caratteristico della temperatura febbrile.

E questo attributo della resistenza più assai che quello del grado, signoreggia la terapia delle febbri ed alla stregua di esso debbono essere scelti i mezzi per combattere le temperature elevate e per addivenire al dosaggio opportuno di essa.

Perocchè, come avviene per la cairina, accade così lo stesso per gli altri mezzi atti a domare la febbre, che la loro azione antipiretica sia proporzionata alla resistenza termica che varia nelle diverse ore del giorno, nei diversi periodi di una stessa malattia, nelle diverse malattie.

Può essere benissimo che l'organismo dell'infermo, il suo grado di maggiore e minore robustezza, abbiamo pure una parte nel determinare la resistenza termica: parte più indiretta e secondaria e non bene apprezzabile. La principale è inerente, senza dubbio, al processo febbrile per sè e probabilmente alle leggi che governano l'equilibrio fra l'aumentata produzione di calorie ed il disperdimento del calorico.

Dosaggio clinico della cairina. — La notevole influenza che, come abbiamo veduto, la resistenza termica degli infermi esercita nella estrinsecazione del potere antipiretico della cairina, circoscrive il suo dosaggio entro confini più relativi che assoluti.

Vi sono, però, due termini assoluti che è necessario stabilire: la dose minima e la dose massima.

Quale deve essere la dose minima? Vi sono osservatori i quali credono di poter stabilire una dose minima utile di 10 centigrammi. Non siamo di questo parere. Una dose di 10 centigrammi non esercita alcuna influenza od una influenza insignificantissima sulla cifra termica. È vero che colla somministrazione ripetuta ed avvicinata di queste dosi minime, qualche effetto si può manifestare; così limitato, però, da non poter raggiungere uno scopo terapeutico serio. Nello stabilire la dose minima

sono due i propositi che ci debbono guidare: 1.° eliminare il timore che, per quanto minima sia la resistenza termica del soggetto, la dose impiegata possa determinare una pericolosa depressione. 2.° Eliminare il timore che, per quanto eccessiva sia la suscettibilità dello stomaco dell'ammalato, possa la dose impiegata determinare molestie gastriche.

Per stabilire il primo termine, noi abbiamo studiato successivamente l'azione depressiva massima di dosi progressivamente crescenti. Da queste ricerche fatte primitivamente, ci è risultato:

Che le dosi isolate di 20 centigrammi non si sono mostrate mai capaci di dare una depressione maggiore di sei decimi di grado e che non hanno mai recato molestie gastriche.

Che le dosi di 50 centigrammi possono dare una depressione massima di due gradi centigradi mai maggiore, per quanto sia minima la resistenza termica degli ammalati. In un solo caso, e trattavasi di tubercolosi miliare acuta, 50 centig. diedero abbassamenti di 3,9. Queste dosi di 50 centig. ordinariamente ed abitualmente non determinano disordini gastrici e quelle rare volte in cui si manifestano, costituiscono un fatto completamente eccezionale.

La dose minima, quindi, non deve essere mai minore di 20 centig. e può oscillare fra 20 e 50 centigrammi.

La dose massima crediamo di poterla fissare ad un grammo.

Le nostre ricerche ci hanno dimostrato che una dose sola di un grammo, è capace di dar luogo ad una depressione equivalente a 4, 2: diguisachè, per quanto elevata sia la temperatura dell'infermo, con essa si può raggiungere l'apiressia. Le dosi maggiori di un grammo, del resto, provocano gravi disturbi per intolleranza gastrica.

Determinate, così, le dosi minime e le massime, è opportuno stabilire quale debba essere la condotta del pratico nella scelta di esse e nella ripetizione di esse.

A questo riguardo, si deve ritenere come massima generale: che nello stabilire un trattamento antipiretico colla cairina e con gli altri rimedî antipiretici congeneri, è necessario, anzitutto saggiare la resistenza termica dell'ammalato.

La resistenza termica, se si tratta di soggetti con temperatura superiore a 40 gradi, si può saggiare con la somministrazione della dose massima di un grammo: se si tratta di temperature inferiori ai 40, con dosi da 20 a 50 centig.

Se, dopo un'ora dalla somministrazione, non si osserva depressione alcuna od una depressione minore di mezzo grado, si somministra un'altra dose, se la prima fu di un grammo. Se ne somministra, invece, una doppia, se la prima usata fu di 20-50 centigrammi. E si prosegue così di ora, in ora finchè l'osservazione dell'ora successiva non ci dimostra l'incipiente depressione. Se ne possono, di tal guisa, somministrare più grammi

di seguito: ma non sarà mai necessario andare al di là del terzo, perchè, certo, prima di varcare questo limite, una depressione sarà avvenuta.

Appena cominciamo a riscontrare una depressione di mezzo grado od anche più, sospendiamo di somministrare le dosi successive ed osserviamo la temperatura di ora in ora o meglio di mezz'ora in mezz'ora. Finchè le misurazioni via via succedentisi ci dimostrano una progressione nella defervescenza, non somministriamo più nuove dosi del farmaco: quando, invece, vediamo che il movimento di defervescenza si è arrestato, oppure riscontriamo una tendenza ad un nuovo aumento, somministriamo un'altra dose del rimedio. Se l'ultima dose precedentemente impiegata era di un grammo, se ne dia una uguale. Quando, invece, l'ultima dose impiegata fu di 50 centigrammi, si tenga questa norma: se la depressione complessiva data da essa fu maggiore di un grado, si dia un'altra dose uguale: se fu invece, di un grado solo o minore, se ne ripeta una di 75 centigrammi. Quando, infine, l'ultima dose impiegata fu di 75 centig. e la depressione complessiva data da essa, non fu maggiore di un grado, se ne ripeta una di un grammo.

Se, invece, la depressione avuta dalla dose ultimamente impiegata fosse stata tale da portare la temperatura al disotto di 36,5, allora, avvenendo una elevazione successiva, si somministri di cairina solo una quantità uguale alla metà dell'ultima dose adoperata, aumentandola poi ove si mostri insufficiente, seguendo, a seconda dei casi, le norme fin qui esposte.

Tenendo questo metodo, dopo due o tre somministrazioni avremo saggiata la resistenza termica del nostro infermo ; avremo, cioè, veduto quale sia l'abbassamento massimo che una data dose è stata capace di darci in un dato spazio di tempo e quale sia la dose necessaria ad ottenere l'apiressia.

Perchè questa dell'apiressia è, e deve essere, la nostra meta e quando l'abbiamo raggiunta, dobbiamo sospendere fino ad un nuovo aumento le somministrazioni del farmaco.

A meglio esplicare la modalità fin qui suggerita, crediamo sottoporre all'attenzione dei lettori i seguenti casi ipotetici, nei quali sono considerate le varie possibilità e nei quali le varie norme date sono messe in atto.

1.° *Esempio.* — Ore 2 pom. T. 39,8: 50 centigr. di cairina.
Ore 3 pom. T. 39,6 un grammo di cairina.
» 4 » » 38,8
» 5 » » 37,5
» 6 » » 38,5. Si somministra un grammo di cairina.
» 7 » » 37,5
» 8 » » 37,0

In questo caso, per esempio, il potere antipiretico della cairina, in rapporto alla resistenza termica dell'ammalato, darebbe per un grammo de cairina l'equivalente di un grado e mezzo a due gradi di defervescenza.

2.° *Esempio.* — Ore 2 pom. T. 39,8: 50 centigr. di cairina.
Ore 3 pom. T. 39,1
» 4 » » 39,1. Provando questa misura, in confronto della precedente, che il movimento di discesa si è arrestato ed essendosi avuta solo una depressione minore di un grado, si somministrano 75 centigr. di cairina.
Ore 5 pom. T. 38,5
» 6 » » 38,8. Provando questa misura, in confronto della precedente, che il movimento di discesa si è arrestato ed essendosi avuta solo una depressione minore di un grado, si somministra un grammo di cairina.
Ore 7 pom. T. 37,5
» 8 » » 37,0

In questo caso un grammo sarebbe riuscito a ridurre definitivamente all'apiressia la temperatura che si mostra ribelle a 50 ed a 75 centigrammi e questo grammo avrebbe determinata una depressione massima equivalente a gradi 1,8.

3.° *Esempio.* — Ore 2 pom. T. 40,5. Un grammo di cairina.
Ore 2 1/2 pom. T. 40,9
» 3 » » 39,5
» 3 1/2 » » 39,0
» 4 » » 39,0, oppure 39,3: dimostrando questa ultima osservazione, in confronto della precedente, che il movimento di discesa si è arrestato, si somministra un altro grammo di cairina.
Ore 4 1/2 pom. T. 38,5
» 5 » » 38,0
» 5 1/2 » » 37,5
» 6 » » 37,5, oppure 38.

In questo caso un grammo sarebbe stato capace di darci un abbassamento di un grado e mezzo nello spazio di un'ora e mezza a due ore.

4.° *Esempio.* — Ore 1 pom. T. 40,2. Un grammo di cairina.
Ore 2 pom. T. 39,0
» 3 » » 38,2
» 4 » » 73,0
» 5 » » 36,0
» 6 » » 39,5. Mezzo grammo di cairina. Si somministra solo

la metà della dose precedente, perchè la prima ha dato luogo ad una depressione di 4 gradi e più portando la temperatura al disotto di 36,5.

Ore 7 pom. T. 38,7.
» 8 » » 39,0. 75 centigr. di cairina.
» 9 » » 38,0
» 10 » » 37,5.

In questo caso la dose di un grammo si sarebbe mostrata capace di deprimere di 4,2, conducendo l'infermo presso all'ipotermia: quella di 50 centigr. insufficiente, quella di 75 centigrammi capace di una depressione di quasi due gradi e sufficiente ad ottenere l'apiressia.

Stabilita, così, la resistenza termica dell'infermo di fronte al farmaco, sarà questo la guida del pratico nelle somministrazioni successive, ritenendo pur sempre, che essendo entro certi limiti, come abbiamo già veduto, variabile nello stesso individuo la resistenza termica, in ogni somministrazione successiva è bene tenere conto delle risultanze della somministrazione precedente.

Occorre, però, notare che queste oscillazioni della resistenza termica in uno stesso individuo, hanno luogo entro dati limiti, e che questi non sono mai tali da determinare un indebolimento così eccessivo della resistenza medesima da dar luogo a depressioni più pericolose. Nelle numerose somministrazioni di cairina da noi fatte, non ci occorse mai di vedere che la massima adottata per un ammalato dopo il saggio della resistenza termica, fosse capace di deprimere in esso la temperatura al di là della misura fisiologica: le modificazioni consistevano sempre nella maggiore o minore energia di depressione della temperatura febbrile.

Ma, per quanto riguarda, invece, le somministrazioni successive, si presenta un altro quesito. Si somma l'azione antipiretica delle dosi successivamente somministrate? In quale misura? Entro quali limiti di tempo? A questo quesito siamo in grado di rispondere in modo preciso.

Le somministrazioni di cairina fatte quando l'azione della dose precedente non si è peranco esaurita, quando, cioè, la curva termica dimostra alle fattene misurazioni di essere tuttavia in discesa, sommano il loro effetto ad una parte di quello svolto dalla dose precedente e tanto più marcatamente, quanto più ravvicinata è la somministrazione.

Quando, dunque, si vogliono somministrare più dosi di cairina, possiamo diportarci in due modi diversi.

O propinare una nuova dose, quando si è esaurita l'azione della dose precedente e la temperatura febbrile ha ripreso il suo cammino ascendente.

O propinare le nuove dosi, quando l'azione della dose precedente non si è peranco esaurita e non si è peranco completamente estrinsecata.

Il primo metodo, che io chiamo *medicazione cairinica a ripresa*, è

certo il più prudente. Ma non è sufficiente molte volte ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Vi sono dei casi, come, ad esempio, avviene frequentemente nella tifoide e nella polmonite, nei quali la dose massima di un grammo ci dà una defervescenza di mezzo grado o poco più, o, dandocela anche maggiore, ce la dà di lievissima durata: casi, insomma, nei quali si ha una resistenza elevatissima. In questi soggetti se affidiamo la terapia antipiretica all'azione delle dosi isolate di cairina, per quanto si prescelga la dose massima di un grammo, falliamo allo scopo. Per raggiungere il quale dobbiamo valerci di ciò che l'esperienza ci ha appreso sul modo di accumularsi dell'azione della cairina e somministrare, quindi, successivamente, a brevi intervalli, più dosi di cairina.

E questo l'altro metodo che io designo col nome di *medicazione cairinica subentrante*. Ed è il metodo che corrisponde in tutti quei casi nei quali le prime somministrazioni di saggio ci hanno dimostrato che si ha una resistenza termica elevata.

Del resto, questo metodo della medicazione subentrante, quando sia adottato, sempre dopo aver saggiata la resistenza termica degli ammalati, non può presentare inconveniente alcuno, perchè, come abbiamo già in addietro dimostrato, abitualmente la potenza antipiretica della cairina diminuisce via via che diminuisce la cifra della temperatura febbrile.

L'intervallo fra una dose e l'altra deve essere, usando questo metodo, di un'ora: e noi proseguiamo a somministrare nuove dosi del farmaco, finchè non siasi raggiunta l'apiressia: senza arrestarci quando si hanno temperature febbrili, sì, ma relativamente mitissime, quali sono quelle fra 38,5 e 37,6. Così giungiamo non raramente a propinare cinque dosi successive di un grammo ciascuna, d'ora in ora, nello spazio di cinque ore.

Ed anche le dosi minime di 20 centigr. propinate con questo metodo, dànno azioni antipiretiche relativamente marcate.

Alternando, poi, il metodo a ripresa con quello subentrante, si può mantenere quasi costantemente apiretico un soggetto colpito da quelle infermità che sogliono decorrere con forte apiressia.

Perocchè raggiunta col metodo *subentrante* la temperatura fisiologica o quasi, appena le successive osservazioni termometriche dimostrano una tendenza all'aumento, si dà subito una nuova dose di cairina.

In questa somministrazione a ripresa, si usano in principio dosi di 50 cg. che si portano successivamente a 75 e ad un grammo, ove le dosi minori si mostrino inattive. Questo, però, ove la ripresa sia modica. Che se, invece, la ripresa ha luogo con una ascensione brusca che porti in mezz'ora la temperatura dall'apiressia a 39-40 gradi, allora si devono usare le dosi di un grammo.

La quantità totale di cairina che si può propinare nel periodo di 24 ore, è notevolissima. In media, è possibile benissimo somministrarne

sette, dieci grammi al giorno. Un tifoso ne ha consumato perfino 17 gr. e senza molestia alcuna.

La forma preferibile di somministrazione è la polvere in ostia. Eccezionalmente, io l'ho usata anche per iniezioni ipodermiche, dopochè Queirolo dimostrò che erano facilissime ed innocue, purchè fatte colle dovute ed elementari cautele.

Applicazioni terapeutiche. — La cairina venne usata:

a) *Nella polmonite* da molti osservatori, fra i quali citeremo Filehne, De Renzi, Notnagel, Riegel, Drasche, Varaglia, Parona, Seifert, Hoffer, Silvestrini, Guttmann, Mëckel e Graziadei.

I giudizî espressi in proposito sono diversi. Filehne ne è addirittura entusiasta.

L'abbassamento della temperatura, egli scrive, la diminuzione della frequenza dei movimenti respiratorî, la scomparsa del dolore laterale, nello stesso tempo che la forza del polso aumenta ed il ritmo diviene normale, sono tante circostanze che contribuiscono a dare ai pneumonici la sensazione di un miglioramento nel loro stato, e tale che loro fa credere di essere guariti. Ed è tanto favorevole l'impressione che ne ha avuto, che arriva perfino a dubitare possa la cairina avere contro la polmonite un'azione specifica.

Di fronte a questa opinione tanto favorevole, ne troviamo un'altra affatto contraria ed opposta, espressa da Seifert e da Riegel.

Seifert dice di non poter in nessuna maniera confermare i risultati di Filehne, sconsiglia l'impiego della cairina in questa malattia e la crede pericolosa per il collasso che può produrre.

Riegel dice di aver avuto molta difficoltà ad ottenere la depressione della temperatura nei pneumonici colla cairina e di non averla ottenu quasi mai e le rare volte in cui l'ottenne si fu per brevissimo tempo , notandosi subito dopo un rapido aumento, malgrado che si continuasse a somministrare il rimedio. Vide farsi più frequente il polso e non fu mai osservato, egli nota, alcuna benigna influenza sull'insieme del malato, nel modo che è descritta dal Filehne: invece, comparve ripetutamente un minaccioso collasso che costrinse a sospendere la cairina e ad amministrare degli stimolanti. Nè si potè constatare, aggiunge il Riegel, che durante l'amministrazione della cairina gli infermi si sentissero sollevati. E conchiude doversi pensare bene, prima di propinare la cairina ad un pneumonico. Tra questi due estremi opposti, si trovano gli altri osservatori.

De Renzi ha constatato che la febbre nei suoi quattro pneumonici si è abbassata in tutti ed in tre fino all'apiressia.

Drasche ottenne pure depressione fino al collasso nei suoi pneumonici.

Hoffer, negli stessi infermi, ora ottenne depressioni fino all'api-

ressia, ora, invece, vide mantenersi la temperatura, malgrado la continua somministrazione del farmaco.

Albertoni e Guareschi riferiscono un caso in cui ottennero pure l'apiressia.

Silvestrini non ne osservò utilità apprezzabile. Nè Drasche, nè De Renzi, nè Hoffer, nè Silvestrini ebbero a lagnarsene.

Noi abbiamo usato la cairina in venticinque pneumonici.

Ebbimo, dal punto di vista della febbre, risultati diversi a seconda delle dosi impiegate, del modo di somministrazione, del periodo del morbo e delle ore del giorno in cui fu propinato. In tutti i nostri pneumonici si rivelò una resistenza termica, sempre elevata, variabile però. Così nel giorno che precede la defervescenza od in quello della defervescenza, notiamo questa resistenza minore, maggiore, invece, negli altri. Dopo il mezzogiorno, inoltre, la resistenza termica è maggiore. Questa resistenza maggiore richiede dosi più elevate e maggiore insistenza nella somministrazione del farmaco.

Le dosi di 50 centigr., anche ripetute d'ora in ora, non diedero risultati apprezzabili. Col metodo subentrante, invece, le dosi di un grammo dànno luogo ad abbassamenti marcati e possono condurre all'apiressia.

Il periodo depressivo, però, dura pochissimo. Dopo un'ora ed anche meno, la temperatura raggiunge di bel nuovo cifre elevate. Ma nella pneumonite quello che specialmente colpisce, e che si è già notato da Hoffer, è la grande variabilità d'azione. Le medesime dosi dànno ora un'apprezzabile diminuzione, ora, malgrado di esse, nello stesso infermo la curva termica, invece di abbassarsi, si eleva ancor più.

Bergonzini e Rovighi hanno trattato un infermo di pneumonite con l'uso permanente della cairina, allo scopo di ottenere l'apiressia permanente ed ebbero a lodarsene. Essi consumarono 74,45 del farmaco in otto giorni e non ebbero a notarne inconveniente alcuno.

b) nella tifoide. I primi studî metodici fatti coll'impiego della cairina nella tifoide, furono i nostri. L'usarono prima di noi Filehne, Seifert, Drasche ed Hoffer, ma isolatamente, mai durevolmente, più evidentemente per constatare l'influenza del rimedio sul fenomeno *febbre*, che la sua azione di fronte al morbo come tale.

Le nostre ricerche furono intraprese nell'anno scolastico 1882-83 ed accennate nel Rendiconto sommario pubblicato nella *Gazzetta degli Ospedali* di Milano. Ne scrissero poi ancora Guttmann, che la somministrò in 4 tifosi ed 8 volte soltanto, Merkel, che la propinò ad alcuni tifosi continuatamente, Cohn e Zadek, che la amministrarono pure a qualche tifoso.

Guj, che condusse colla cairina la cura di un caso di tifoide, Pribram, Schultze, Richard e Seifert. Tutti coloro che la adoperano, confermarono per la massima parte quanto da me era già stato notato, cioè la ener-

gica azione antipiretica e le sue modalità quali furono già accennate più innanzi. Complessivamente, questo devesi ritenere: che la cairina, propinata convenientemente, doma sempre la febbre nella tifoide e che coll'uso persistente della cairina si può far decorrere apireticamente o quasi una tifoide. Guttmann, però, nel suo complesso, la ritiene inferiore al chinino: opinione che io non posso dividere, perchè come potenza antipiretica si mostra del chinino più attiva e di più sicuro effetto. Guttmann ha certo ragione se, invece, considera l'influenza del chinino sul decorso del morbo anzichè sul fenomeno febbre.

Richard, il quale pure vide buoni effetti dall'uso continuato della cairina nei suoi tifosi, crede di poter accusare, però, questo farmaco di favorire le recidive. È questa una asserzione infondata: io che ho usata la cairina nei tifosi in una scala ben più vasta del Richard, non posso confermarla. Non è che io contesti i fatti di recidiva veduti da questo osservatore, ma ritengo debbano essere imputati alla natura speciale del morbo. È noto che vi sono precisamente epidemie di tifoide nelle quali predominano le recidive. Le mie osservazioni mi farebbero ancora credere che la cairina sia capace di esercitare un'influenza benefica sul decorso del morbo, tale da renderlo più lieve quando se ne sia cominciato l'uso continuo e persistente per tempo.

Come ebbi già a dire più innanzi, non vi è nulla a temere dal prolungare per molti giorni l'uso di questo rimedio.

c) *nella febbre ricorrente*. In questa malattia Freymutt e Polken la usarono per clistere e per iniezioni ipodermiche. Si richiedevano forti dosi per ottenere l'effetto depressivo, gli spiroceti non se ne mostravano influenzati;

d) *nel vaiuolo,* mostrandosi specialmente utile a combattere la febbre nel periodo eruttivo, meno in quello suppurativo;

e) *nella scarlattina, nel morbillo e nell'erisipela,* mostrandosi efficace a combattere la febbre sintomatica di queste malattie;

f) *nel reumatismo articolare.* Venne a quest'uopo adoperata da Drasche, da Pribram e da Menche. La febbre ed i dolori ne sono ordinariamente bene influenzati. È però, inferiore al salicilato di soda;

g) *nella febbre intermittente malarica* contro la quale la impiegò specialmente Parona, che dalle sue osservazioni cliniche potè concludere che l'azione della cairina è nulla come antiperiodico. Egli, però, riuscì a ridurre alla metà e persino ad $^1/_5$ la durata degli attacchi febbrili, a renderli l'un dall'altro più discosti ed a fare quindi più lunghi e durevoli i periodi intercalari, rendendo così più facile e più utile l'attuazione della cura col chinino;

h) *nella febbre della tisi,* che combatte bene e contro la quale si mostra efficace in piccole dosi.

L'impiego della cairina nella tisi, per quanto risulta dalle pubblica-

zioni fatte fino ad ora, non fu molto esteso. Se ne occuparono Varaglia, De-Renzi, Silvestrini, Hoffer e Pribram.

Varaglia potè in sei casi constatare sempre azione antipiretica evidente con dosi di 25 cent. ognuna, ripetute tre volte di ora in ora, cominciandone la somministrazione in quel periodo della giornata, nel quale la temperatura prendeva ad elevarsi.

De-Renzi accenna a 4 casi di tisichezza, in cui potè notare l'efficacia dell'azione antipiretica del farmaco.

Silvestrini, in un caso di tisi con caverne, dalla somministrazione metodica di cartine di cairina, 25 cent. ogni ora, dandone un grammo e mezzo, due al giorno, non potè osservare effetto apprezzabile alcuno, perchè le oscillazioni della curva erano analoghe a quelle dei giorni in cui non si era somministrato il farmaco.

Hoffer parla di due casi di tisichezza in cui ottenne risultati abbastanza positivi. Le dosi usate furono di 50 cent. ogni due ore e talora anche di un grammo. Arrivò a darne quattro grammi in una giornata.

Pribram dice di aver data la cairina a due infermi di tisi galoppante a dosi di 10 cent., senza influenza sulla temperatura, con aumento della frequenza del polso, cianosi e collasso.

Riferiamo testualmente le sue parole, facendo le più ampie riservei perchè riteniamo impossibile che a dosi di 10 cent. siano imputabili tali effetti, in una infermità che, come è noto, presenta parvenze sintomatiche proteiformi.

Noi pure abbiamo studiata l'influenza della cairina sulla febbre della tisi. Potemmo constatare che in questi ammalati si ha una debole resistenza termica. Le dosi di 25 a 50 cent., somministrate col metodo subentrante, previo saggio della resistenza termica, dànno buoni risultat, e possono condurre all'apiressia.

Bisogna principiarne la somministrazione, quando la curva termica accenna ad ascendere. La febbre, come è noto, in molti tisici è vespertina e, per quanto raggiunga cifre elevate, dura poche ore. Ebbene, in questi casi la cairina può rendere realmente il servizio di eliminare questa febbre, che riesce così molesta al medico ed agli ammalati. Ma in una infermità nella quale, come dicemmo, la resistenza termica è bassa, non si dimentichi mai di esplorare accuratamente la resistenza termica, cominciando dalla dose minima di 25 cent. Sugli altri fenomeni morbosi della tisichezza, la cairina non esercita alcuna influenza.

BIBLIOGRAFIA. — Seifert Otto, *Wurzburg, untersuchungen über die Wirkungsweise einiger neuerer, Arzneimittel, Hydrochinon, Chinolinum tartar.*, *kairinum muriat.*, gr. 8, 151, S. Würzburg, 1883. — Drasche A., *Wien, Ueber Auwendung des kairin*, Vortrag. gehalten in der Sitzung der K. K. Gesellschaft der Aerzte Wien, 6 April, 1886. — Ewald, *Temperaturcurven bei kairin. Verhandlungen der* Berl. med. Gesellschaft Ber. klin. Wochenscrh. N.° 24, pag. 367. — Riegel Franz, *Ueber Anwendung*

des kairins bei Pneumonie, Deutsche Medicinal Zeitung. N.° 28, 1882. — Guttman Paul, *Ueber die antifebrile Wirkung des Kairins Vortrag gehalten in der Berliner medicischen,* Gesellschaft am 20 Iuni, 1883, Berl. klin. Wochen., 1883. — Pribram, *Prager med. Wochens.*, 1883 N.° 29, *Vortrag gehalten in der Sitzung des Vereins deutscher,* Aertze in Prag. — Farkas, *Orvosi Heitilap.*, 1883, N.° 26 *Centralb. für Therapie.* — v. Reinfuss V., *Versuche uber die therapeutische Wirksam keit des kairins aus der med.* Klinik des Prof. Nothnagel, Wien. med. Blatter, 1883. N.° 47, 48, 49, 50. — Riess, *Deutsche Medicinalzeitung,* 1883, N.° 27. — Hoffer, *Graz, Viener med.*, Wochenschrift, 1883, N.° 31, 32. — Freimuth und Pölchen. *Recurrens und kairin.*, Deutsche med. Wochenschrift, 1883, N.° 14, 16. — Ianssen, *Ueber die antifebrile Wirkung des kairins.*, St. Peterburger med. Wochenschrift, 1883, N.° 33. — Meuche H., *Das kairin und seine Auwendung bei acutem Gelenksrheumatismus,* Central. fur klin. med. 1883, 47. — Queirolo G. B., *Sull'uso ipodermico della cairina,* Gazzetta degli Ospitali, 1883, N.° 101, *Centralb. f.* klin. med. 1883, N.° 47. — Bianchi A., *Un caso di apiressia nella polmonite ottenuto con la cairina,* Gaz. degli Ospitali, 1884, N.° 13. — Albertoni Pietro, *Ricerche farmacologiche sul gruppo della chinolina,* Riv. chim. e farmac., pag. 380, Virchow u. Hirsch, Iahrb., 1884, 1, 381. — Schulz Richard, *Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit kairin,* Deut. Arch. f. Klinisch. med. Bd. 35, pag. 169. — Sorgius, *Ueber die Anwendung des kairins bei Lungenphthise,* Berl. klin. Wochens. 1884, N.° 12. — Petri, *Görbersdorf. Kairin bei Phthise, sowie über den Nachweis einer darnach im Harne anfretenden Aethersch wefelsäure,* Centralb. fur med. Wochens. N.° 18. pag. 305. — Varaglia E., *Note sulla cairina,* Gaz. delle cliniche, N.° 24 u. 25, Virchow und Hirsch' Iahrb. — De Renzi E., *Dell'azione fisiologica e terapeutica della cairina,* Riv. di chim. Virchow und Hirsch' Iahrbuch. — Steffen A., *Stettin, Ueber die Wirkung des kairin, Iahrb. f. Kinderheilkunde,* Neue Folge XXI, pag. 124. — Miere, *Des applications thérapeutiques de la Kairine,* Virchow u. Hirsch' Iahrb. 1884, pag. 381. — Maragliano, *Sull' uso della cairina in terapia*, Lavori dell'Istituto di Clinica medica delle Univ. di Genova, anno 1883-84. — Queirolo, *Azione della cairina usata per via ipodermica,* Ibid. — Paron E., *La cairina nella cura della febbre intermittente palustre e nella polmonite cruposa,* Gazzetta Ospedali, 1885. — Rovhi e Bergonzini, *Effetti della cairina nella polmonite*, Spallanzani, anno XIII, fasc. 4.° e 5.°.

XIX.

TALLINA O TETRAIDROPARANETILOSSICHINOLINA

del Prof. VINCENZO CHIRONE ed E. MARAGLIANO.

A) Parte farmacologica (del Prof. V. CHIRONE). — **Storia Naturale**. — La tallina è una base chinolinica, che deriva dalla paraossichinolina, che fu scoverta da Skronp. È una tretraidroparametilossichinolina C_9 H_1^0 (OCH^3) Az, ed è stata detta ancora *parachinanisolo*. Può ottenersi dalla paraossichininolina, ma si prepara anco meglio scaldando a 140°-145° il paramidoanisol con paranitroanisolo, glicerina ed acido solforico, o come oggi si prepara pel commercio con stagno, acido cloridrico e cloridrato di parachinonisolo. Per l'azione dello stagno e dall'acido cloridrico, il parachinonisolo fissa quattro atomi d'idrogeno e si trasforma in *tetraidroparachinanisolo* o *tallina*.

La tallina è pochissimo solubile nell'acqua a freddo, un poco solubile a caldo, solubile nell'alcool, nell'etere e nel petrolio. Dalla soluzione alcoolica può cristallizzare in *prismi* bianchi, fusibili a 42°, 43°. La tallina bolle a 281° 283° e senza scomporsi: ha funzione nettamente basica e forma dei sali cristallizzati e solubili nell'acqua cogli acidi organici, come il tartarico ed ossalico e gli acidi solforico e cloridrico. La tallina eterifica cogli eteri alogeni, ioduro di metile, di etile, ecc., cloruro di benzolo, dando dei composti che furono dette *talleine* e la di cui proprietà più caratteristica è quella di colorarsi in verde intenso trattando le loro soluzioni con un agente ossidante, come il cloruro ferrico, il bicromato potassico, l'acqua di cloro, ecc. Ed è per questo, che la *tetraidroparametilossichinolina* venne detta tallina (da θαλέω verdeggio). I sali di tallina più usati nella pratica sono il tartaro ed il solfato; il cloridrato è cristallizzato, ma igroscopico ed alterabile all'aria, per cui non preferibile.

Il *solfato di tallina* è una polvere cristallina, bianca, inalterabile all'aria, solubile da 5 p. di acqua a freddo, solubilissima a caldo, solubile in 100 p. di alcool, poco solubile nel cloroformio, meno ancora nell'etere. Le soluzioni acquosa ed alcoolica di questo sale imbruniscono all'aria, probabilmente per impurità. Ha odore *sui generis*, che ricorda quello dell'anisolo, sapore amaro, piccante se in soluzione concentrata, aromatico piuttosto piacevole se diluita.

Il *tartrato di tallina* si presenta anch'esso in polvere cristallina bianca, inalterabile all'aria, solubile in 10 p. di acqua a 15° e in 100 p. di alcool. La soluzione acquosa del tartrato è meno alterabile di quella

del solfato per l'influenza della luce. Ha odore, che ricorda quello della cumarina e sapore amaro piccante in soluzione satura, ed aromatico piacevole se in soluzione diluita.

La reazione caratteristica dei sali di tallina e per la quale si può distinguere dalla chinina, resorcina, cairina, antipirina, fenolo ed acido salicilico, è la colorazione verde smeraldo, che si ottiene col cloruro ferrico. Una soluzione a 1: 10000 di solfato di tallina, trattato con una goccia di percloruro di ferro, dà la colorazione verde smeraldo dopo qualche secondo; ma si ottiene anco alla diluzione di 1 per 100000. Con una goccia di acido solforico concentrato, la colorazione non scomparisce ed agitando il liquido colorato con etere, cloroformio o benzina, questi solventi non si colorano. La colorazione verde vien distrutta dagli agenti riduttori; coll'iposolfito sodico passa al violetto e poi al rosso vinoso; coll'acido ossalico passa al giallo chiaro, se si opera a freddo ed al giallo zafferano a caldo.

Azione biologica; nosografismo. — Prima di passare a descrivere l'azione, che spiega sull'organismo animale, ricorderò, come il G. Pisenti abbia trovato la tallina potente antifermentativo, giacchè messa nell'orina, anco nella tenue proporzione di 0,10 per 1000, si oppone energicamente alla sua decomposizione. Spiega azione coagulante sul sangue, per cui riesce antiemorragica.

Il Pisenti ha trovato, che la tallina in piccolissima dose nella rana (mg. 5), somministrata per iniezione ipodermica, rende stentati i movimenti volontarî dopo soli 15 minuti; più tardi il moto volontario diviene impossibile; la cornea conserva la sensibilità. Il tutto scomparisce dopo un 3 ore. A dosi maggiori (cg. 1) porta pronta paralisi, anestesia della cornea, arresto dei movimenti respiratori; ma il cuore pulsa ancora debolmente ed i muscoli ed i nervi periferici sono eccitabili. Nei conigli, invece, alla dose di cg. 5, non dà sintomi rilevanti e solo la temperatura si abbassa notevolmente, ed a più forte dose, oltre all'abbassamento della temperatura più importante, ma sempre, però, di poca durata, si ha stupefazione ed elevamento della pressione sanguigna. Nei cani talora vi hanno dei brividi, si abbassa la temperatura un po' meno, che nei conigli, e la respirazione spesso viene profondamente modificata, ciò che non si ha nei conigli. Il polso viene poco modificato.

Nell'uomo sano la tallina può somministrarsi sino a 6 grammi nelle 24 ore frazionatamente, e si può somministrare gr. 0,50 ogni mezz'ora, senza determinare disordini gastrici. Il Maragliano con queste dosi ha trovato, che, dopo la prima somministrazione, la pressione arteriosa tende ad aumentare, dopo la seconda tenda ad abbassarsi, ma entro limiti molto ristretti. Si ha, inoltre, riduzione numerica delle sistoli cardiache e dei movimenti respiratorî e notevole abbassamento di temperatura. Soli cg. 50 di un sale di tallina dànno nell' uomo sano un abbassamento

termico di $0^{0}.5$ a $0^{0}.8$. Jaksch, che aveva veduto determinare l' abbassamento della temperatura negli animali, non lo vide nell'uomo sano.

La tallina si elimina rapidamente dall' organismo, per cui la sua azione è fugace. Si elimina principalmente per le orine, alle quali dà un colorito olivastro più o meno scuro. Secondo Jaksch, s'incomincia ad eliminare colla orina dopo $^{1}/_{2}$ ora ad 1 ora e vi si trova ancora dopo 24 a 48 ore. Livierato ha poi constatato, che per aversi la colorazione dell'orina debba somministrarsi almeno alla dose di gr. 0,75 a gr. 1 ed ha trovato, che la massima parte di tallina si elimina nelle prime 10 ore, e che dopo 20 ore d'ordinario non se ne rinviene più.

Sede e natura di azione. — Il Pisenti crede, che la tallina abbassi la temperatura, aumentando la dispersione del calorico e diminuendone la produzione, influenzando i processi chimici dell'interno degli elementi anatomici. Ciò che crede dimostrato dall'azione antifermentativa. È stato, però, il Predazzi, assistente del Maragliano, che ha constatato sperimentalmente la dilatazione dei vasi sanguigni periferici, la quale è molto notevole, tanto nei febbricitanti, che nei sani. Contemporaneamente alla dilatazione vascolare, si ha proporzionale abbassamento termico, che si dilegua esaurendosi l'azione del farmaco. Col calorimetro di Winternitz poi constatò, che parallelamente alla dilatazione vascolare cresceva la dispersione di calorico, e si aveva profuso sudore.

Non è con questo solo meccanismo, però, che agisce la tallina. Il Löve ha studiato con Brouardel la sua azione sul sangue ed ha trovato, che, come la cairina, è capace di distruggere l'emoglobina e noi abbiamo già detto, parlando della cairina, che la tallina ha sul sangue azione ancora più energica, non solo dell'acido salicilico, ma ancora della cairina e che si forma della metaemoglobina, pel suo contatto diretto col sangue. Il sangue in sostanza prende pel contatto colla tallina un colorito bruno cioccolatta; e Löve ha constatato col metodo della capacita respiratoria e collo spettroscopio la scomparsa della sostanza colorante. Anco il Maragliano ha trovato, con un suo metodo a sufficienza corretto, che la tallina diminuisce la capacità respiratoria del sangue. D'altro canto, Livierato ha trovato, che la tallina tanto sull' uomo sano come sull' uomo febbricitante, diminuisce notevolmente l'eliminazione dell' urea nelle 24 ore; e precisamente di gr. 0,2-0,5 sino a gr. 1,4 in un' ora per chilogrammo di peso del corpo.

Noi pensiamo, quindi, che anco la tallina abbassi la temperatura con triplice meccanismo, come la cairina: agendo, cioè, sui vaso-motori dilatatori, sul sangue e sui centri termogeni. Anco questa terza sede di azione bisogna ammetterla, giacchè negli animali a sangue freddo, rane, dove l'azione del sangue è molto meno notevole, l'azione sui centri cerebrali è molto più spiccata, ed anco poi perchè sull' uomo è stata dimostrata, specialmente dalla clinica, che abbassa notevolmente la percezione del do-

lore. L'azione più rilevante è, però, quella che spiega sul sangue e che la rende pericolosa.

Posologia e Farmacopea. — Per la via digestiva può somministrarsi da gr. 0,50 a gr. 1,50 al giorno ed è stata spinta a dosi molto maggiori; ma, atteso il suo tossico meccanismo di azione, crediamo che non debba farsi, se pure non debba assolutamente bandirsi dalla terapeutica, come antipiretico. Viene bene tollerata anco per clistere ed in questo caso può somministrarsene il doppio della dose (gr. 1 a 3) e può iniettarsi nel connettivo sottocutaneo senza inconvenienti locali, ma a dose metà (gr. 0,25 a gr. 0,75). S'intende, poi, che non si debba preferire la sostanza basica, ma uno dei suoi sali (solfato o tartrato). Lasciamo al clinico di dire i particolari, coi quali la tallina deve essere somministrata.

Per l'azione antiemorragica può applicarsi sulla ferita in soluzione acquosa al 5 $^0/_0$.

Bibliografia. — Jaksch, *Ueber die therapeutische Wirkung einiger neurer Chinolinbasen,* Zeitscher. f. Klinische Medicin. Bd. VIII, H 6. — Pisenti G., *Sull'azione fisiologica della tallina,* Annali di chim. med. e farmac., Marzo, 1885. — Alexander, *Ueber die Wirkung der Thallinsalze,* Cbl. f. klin. med., 1885. — Vulpius, *Archiv. für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie,* vol. XVIII, p. 401-423. — Montefusco A., *I nuovi rimedî antifebbrili*, Napoli, 1885. — Montefusco A., *Sul potere emostatico della tallina*, Riv. di Terapia e d'Igiene, 1887. — Maragliano E., *Untersuchungen über die biologische und therapeutische Wirkung des Thallins,* Zeitschrift für Klin. Medicin. B. X, p. 463, 1886. — Èloy, *La thalline, ses proprietés, son action,* Union médicale, 1886.

B) **Parte clinico-terapeutica** (del prof. E. Maragliano). — **Generalità.** — La tallina ed i suoi sali sono quasi, al pari della cairina, attualmente, d'ordinario, messi in disparte dai pratici, sebbene gli studî fatti in proposito da molti osservatori abbiano posto in evidenza i grandi servigi che questi preparati possono rendere al medico pratico in date circostanze.

È quindi opportuno che tutto quanto si riferisce al valore terapeutico di questa sostanza sia ben conosciuto e ben vagliato.

Anzitutto, è necessario ben stabilire l'alta potenza della tallina contro le temperature febbrili.

Nella mia clinica è stata eseguita una serie di ricerche sopra la capacità antipiretica che le varie dosi di solfato di tallina sono capaci di svolgere e da queste ricerche è risultato quanto segue:

a) Una dose unica di 10 cent. è capace di produrre una depressione termica massima di 2 gradi ed una minima di 0,7 centigradi.

b) Una dose di grammi 0,25 è capace di determinare una depressione di gradi 3,1.

c) Una dose di grammi 0,50 è capace di determinare una depressione massima di gradi 3,3.

d) Una dose unica di 0,75 determina una depressione massima di gradi 3,6.

e) Una dose di 1 grammo può determinare una depressione di gradi quattro.

Anche gli osservatori che praticarono analoghe indagini, ebbero risultanze del pari analoghe. Non bisogna, però, credere che queste cifre sull'effetto del farmaco possano valutarsi in modo assoluto, perocchè succede per la tallina ciò che ho segnalato a proposito della cairina e ciò che avviene in genere per tutte le sostanze antipiretiche, che, cioè, la potenza depressiva del farmaco sulla cifra termica dipende da una serie di condizioni molteplici inerenti alla personalità dell'infermo ed alla natura del morbo, variando potentemente da individuo ad individuo da morbo a morbo e da periodo a periodo di uno stesso morbo, quella resistenza che hanno le temperature febbrili ad essere domate, resistenza da me designata col nome di *resistenza termica*. (Vedi Art. Cairina, pag. 226 e seg.).

La tallina esplica essa pure un'azione antipiretica più attiva quanto più alta è la temperatura iniziale alla quale si somministra, specialmente se questa cifra rappresenta l'acme della curva. Perocchè il farmaco è meno efficace se viene somministrato quando la curva è in via di progressiva ascensione. Però, essendo cospicuo il suo potere depressivo, la tallina, anche somministrata nel periodo ascendente, sviluppa una considerevole azione antipiretica, talchè Jaccoud erroneamente credette di poter affermare che il grado di temperatura iniziale non ha effetto sull'azione del rimedio.

L'effetto antipiretico della tallina si manifesta d'ordinario rapidamente. Un'ora dopo la somministrazione del farmaco già si comincia a notare d'ordinario una depressione termica che raggiunge il suo massimo in capo ad un'altra ora: cosicchè due ore dopo la somministrazione si tocca l'azione antifebbrile massima. La maggiore o minore rapidità d'azione dipende dalla varia resistenza termica nei momenti delle singole somministrazioni.

La durata d'azione è ordinariamente, *coeteris paribus*, in ragione diretta delle dosi somministrate. Per quelle di 0,10 si possono avere durate perfino di 4 ore, per quella di 0,25 di 9 ore, per quelle di 0,50 e più, anche di 10 ore. Però, queste durate massime sono eccezionali: nella maggior parte dei casi in media, a seconda delle dosi, la durata oscilla da 1 a 4 ore.

Se vengono date più dosi, successivamente, in modo che la somministrazione seguente sia fatta innanzi che siasi esaurita l'azione della precedente, gli effetti antipiretici si sommano e si può mantenere completamente o quasi completamente apiretico un ammalato, come ho potuto fare più volte nella mia clinica e come similmente a me hanno fatto Ehrlich e Laquer.

L'azione antipiretica della tallina si accompagna con sudore e qual-

che volta, non sempre, con cianosi. La ripresa febbrile è caratterizzata da brividi, i quali, però, non si verificano sempre e, anzi, non si hanno nella maggior parte dei casi. Sara Welth li ha osservati soltanto nel 12 p. $^0/_0$ degli individui ai quali aveva somministrato il farmaco.

Le dosi che si adoperano abitualmente a scopo terapeutico non producono d'ordinario disturbo gastrico apprezzabile. Qualche volta soltanto si ha nausea e vomito, meno frequentemente, però, di quello che si abbia coll'antipirina. Indagini comparative fatte in rapporto all'antipirina, dànno per la tallina il vomito nel 7 p. $^0/_0$ dei casi, per l'antipirina nel 13 p. $^0/_0$.

Qualcheduno accenna alla possibilità di collasso nei soggetti sottoposti all'uso della tallina. È certo che, se somministrato senza cautela, il farmaco è capace di produrlo: pure io che ho usata la tallina sopra vasta scala non lo vidi mai e mai lo videro Jaksch, Ehrlich ed altri che lo adoperarono pure in larga misura.

Il fatto che la tallina somministrata agli animali a dosi tossiche, è capace di distruggere e di modificare l'emoglobina, di diminuire la capacità respiratoria del sangue, fa chiedere a molti pratici se non sia pernicioso l'uso terapeutico di questa sostanza.

L'esperienza clinica dimostra che in realtà questo timore è esagerato. Anzitutto, è a notare che modificazioni indotte dalla tallina nel sangue, alle dosi usate terapeuticamente non furono peranco dimostrate e che ad ogni modo sarebbero di loro natura transitorie; nè sappiamo, come giustamente a proposito dell'acetanilide ha osservato Lepine, se in realtà questa transitoria modificazione possa ritenersi dannosa. Ad ogni modo, certo è che l'esperienza larga fatta da me, da Jaccoud, da Ehrlcih, da Laquer, di questo farmaco, dimostra che se ne può fare impunemente ed anche prolungatamente uso. E certo è degno di nota il fatto che il suo uso prolungato in una malattia la quale già di sua natura deprime di molto l'organismo, quale è la tifoide, non abbia mai dimostrato inconveniente alcuno imputabile realmente al farmaco.

Non paionmi quindi giustificate tutte le riserve che in proposito fa Loebisch; nè è giusto e corretto il ricordare com'egli fa che ad ogni modo un malato di Ewald il quale aveva preso della tallina è morto. Se si ragionasse a questa stregua, davvero non so quale sarebbe il rimedio che sfuggirebbe all'imputazione di avere effetti perniciosi; nè solo i rimedî, ma anche le circostanze più insignificanti potrebbero essere accusate di azioni dannose e letali. E, infatti, nel caso di Ewald la morte non potevasi in alcun modo imputare al farmaco, come credo non possano imputarsi al farmaco usato in dosi terapeutiche l'itterizia, il tumore di fegato e la poliuria veduti da qualcuno.

Concludendo, pertanto, bisogna convenire che la tallina è un rimedio il quale può rendere grandi servigi, specialmente quando si abbia bisogno di rapidità e prontezza di azione. È, infatti, più pronto degli altri rimedî

antipiretici finora usati. La sua azione, però, è meno duratura, avendo, d'altra parte, il vantaggio di agire a dosi minori.

Applicazioni terapeutiche. — La tallina venne usata:

1.° *Nella tifoide.* — In questa malattia si può adoperare o a dosi isolate per abbassare tratto, tratto, temperature eccessivamente elevate, oppure continuamente, facendo la cosidetta tallinizzazione degli ammalati, come hanno fatto Ehrlich e Laquer.

Le dosi uniche sono capaci di portare sulla febbre dei tifosi un'energica depressione. Dosi di 0,25 riuscirono ad abbassare la temperatura di 3 gradi e con dosi di 0,50, 0,75, vidi abbassarsi la temperatura anche di 4 gradi.

La tallinizzazione da Ehrlich e da Laquer viene fatta con dosi piccole (0,04-0,10-0,15-0,20), ripetute ogni ora, in modo da somministrare più grammi di tallina nel periodo di 24 ore. La dose efficace in ciascun caso, secondo Ehrlich, è quella che, amministrata in principio della cura in modo frazionato e continuo, produce una sensibile, ma non grande diminuzione della temperatura, una dose, cioè, che in una febbre continua di 39°,5 abbassi per alcune ore la temperatura a 38°, 38°,5.

Per stabilire questa minima dose, si comincia col dare 0,04-0,06 ogni ora e si aumenta a poco a poco e a centigrammi nello spazio di 2 a 3 ore, finchè non si accerti l'influenza esercitata da queste dosi ripetute sulla temperatura e fermandosi a quella che si mostra capace di dare l'effetto desiderato.

Ecco come Ehrlich e Laquer descrivono i fenomeni termici che si hanno nei tifosi col metodo della tallinizzazione continua. « Osservansi, essi scrivono, i seguenti fenomeni di temperatura che risultano da determinazioni fatte durante il giorno, e che appariscono come periodi geneticamente collegati fra loro l'uno e l'altro succedenti.

« Il primo periodo si distingue per questo, che, invece di una temperatura alta ed uniforme (febbre continua), si ha una curva febbrile con depressioni relativamente lievi e di poca durata. La curva ha perciò un carattere visibilmente ondulato, ma nei punti culminanti si mantiene all'altezza osservata in principio ».

« Nel secondo periodo si osserva una curva di tutt'altra forma. Durante parecchie ore del giorno, e specialmente avanti mezzodì, la curva scende a valle per gradi; cioè la temperatura febbrile, segnata da una curva a scalinata, nelle prime ore del mattino, si abbassa fino alla normale, permane a questo punto per breve tempo, e risale di poi a poco a poco fino all'altezza primitiva ».

« Il terzo stadio risponde al carattere della nota febbre remittente, possiede, cioè, questa proprietà, che spesso la parte saliente della curva mostrasi spezzata o a zigz-ag, e che la temperatura massima raggiunta nelle ore della sera, durante questo, di nuovo riscende alcun poco ».

« Succede il 4.° stadio segnato da uno zig-zag scosceso, nel quale si ha durante il giorno una completa apiressia, che non è interrotta se non da un forte rialzamento della temperatura fino a 39-39°,5, che avviene per lo più bruscamente nello spazio di una o due ore. Il principio di questo fenomeno è spesso accompagnato da leggeri brividi. Secondo le nostre osservazioni, l'apparire del 4.° stadio nella curva della febbre curata con la tallina indica il principio della convalescenza. »

« Non v'è quasi bisogno di dire che nelle diverse fattispecie l'uno o l'altro degli indicati stadî febbrili può apparire meno pronunziato o anche mancare del tutto; e che in quei casi in cui la cura comincia tardi, la tallina conduce subito al 3.° stadio della febbre remittente. »

I risultati ottenuti dagli autori sono realmente degni di nota. Nei casi recenti ebbero la cessazione della febbre con insolita rapidità e cioè dopo 3-5 giorni di cura tallinica, cessazione della febbre che, come essi dicono, contrastava grandemente con l'insieme dei sintomi verificati, come con i prognostici che da tali sintomi si potevano desumere circa alla durata della malattia. Risultati pure assai soddisfacenti ebbero in quei casi nei quali la cura cominciò nella 2.ª o 3.ª settimana.

Complessivamente, pertanto, per l'esperienza fattane, oltrechè da questi osservatori, da Jaksch, da me, da Tripold, Jaccoud, Grocco, Steffen e Kohst nei bambini, da Alexander e Rutimejer che usarono la tallinizzazione continua, la tallina nella tifoide si mostra efficacissima.

Questi risultati hanno fatto chiedere ad Ehrlich e Laquer ed altri, se la tallina, per avventura, non sia capace di esercitare un'azione specifica nella tifoide. A questa domanda risponderebbero affermativamente le risultanze esperimentali ottenute da Gottbrecht, il quale trovò che la tallina immessa nei liquidi di coltura impediva lo sviluppo del bacillo tifoso, quando vi si trovava nella proporzione del 1/2 p. %. Si richiedono certo ulteriori ricerche capaci di confermare questi risultati, i quali, però, sono davvero assai promettenti.

2.° *Nella pulmonite.* — Fu usata per la prima volta da Jaksch e poi da me, da Ehrlich e Laquer, da Tripold nei bambini e da altri. Si mostrò efficace a combattere la febbre senza influenzare punto il decorso del morbo. Nei bambini deve specialmente essere usata a dosi inizialmente molto basse.

3.° *Nella febbre intermittente malarica,* contro la quale si mostra realmente efficace, esclusivamente, però, contro il fatto elevazione di temperatura. Dalle mie osservazioni ho potuto desumere che dosi di 0,50, somministrate quando l'accesso è già confermato, deprimono consideresvolmente la temperatura ed abbreviano il decorso dell'accesso medesimo; che dosi di 0,25, somministrate appena l'accesso incomincia, prima ancora che la temperatura raggiunga i 38, possono prevenirne l'ulteriore sviluppo; che dietro somministrazioni della tallina gli accessi perdono il

loro tipo e gli intervalli fra un accesso e l'altro diventano più lunghi; che la tallina non ha nessuna influenza sulla infezione. Jaksch e Grocco ebbero pure a lodarsi dell'efficacia di questo farmaco nella febbre malarica e Ianussen lo ha trovato utile a prevenirne anche gli accessi.

4.° *Nella febbre ricorrente,* contro la quale Jaksch la ha trovata eccellente, capace di troncare la febbre e di combattere gli altri fenomeni morbosi, senza, però, esercitare influenza alcuna sulla malattia.

5.° *Nell'erisipela.* — Ehrlich ritiene che in questa sia capace non solo di combattere la febbre, ma di limitare il processo morboso. Alexander ebbe pure a lodarsene. Weinstein, invece, non ne avrebbe avuto beneficio alcuno.

6.° *Nella poliartrite reumatica,* la cui febbre ne è bene influenzata secondo le osservazioni di Alexander, di Ehrlich, di Jaksch e di Mingazzini.

7.° *Nel morbillo.* — Jaksch ed Alexander, che per i primi la usarono in questa malattia, ne ebbero buoni effetti contro la febbre. Le mie osservazioni confermano questi favorevoli risultati. Però, l'azione deprimente, secondo quanto ho potuto constatare, ha nel morbillo, a parità di dosi, una durata minore.

8.° *Nella difterite, nell'angina tonsillare, nella bronchite secca.*

9.° *Nella febbre pioemica e setticoemica,* contro la quale Mingazzini la trovò utile, sebbene Weinstein a sua volta l'abbia veduta inefficace.

10.° *Nella febbre della tubercolosi* che combatte efficacemente.

Le mie numerose osservazioni in proposito mi hanno dimostrato che alla dose di 0,10-0,20 è spesso efficace a combattere la temperatura già elevatasi e spesso riesce efficace a prevenire l'invasione vespertina; che la quantità di 0,40, somministrata in due volte con l'intervallo di 1 ora durante l'apiressia, si mostrò efficace e riuscì a mantenere l'apiressia per 10 e più ore; che dosi di 0,60 impedirono pure l'accesso di febbre vespertina, non solo nel giorno della somministrazione, ma anche nel giorno successivo. Jaksch, Mingazzini, Grocco, Alexander, Jaccoud, Ianussen ne ebbero pure buoni risultati. Alexander fece con buon esito nei suoi ammalati febbricitanti anche la cura continua colla tallina e Deuzicher fece con risultati incoraggianti l'applicazione della tallinizzazione col metodo seguito da Ehrlich nella tifoide, somministrando 0,05 del farmaco ogni ora ai suoi ammalati. È a ritenere in massima che spesso bastano piccole dosi per ottenere anche effetti considerevoli. È quindi bene cominciare a valersi delle dosi piccole e salire solo alle maggiori quando si mostrino inefficaci.

11.° *Contro la gonorrea.* — Goll in Zurigo ebbe sorprendenti risultati dall'applicazione della tallina nella cura delle gonorree recenti. Egli usò il solfato di tallina in iniezioni all' 1 $^1/_2$-2-2 $^1/_2$ p. $^0/_0$. Anche nelle

forme croniche ne ebbe buoni risultati. Egli applicò anche il rimedio in forma di candelette e due volte internamente: in un caso di gonorrea recidiva con epididimite ed in un caso di vecchio catarro vescicale a base gonorroica. Goll crede che la tallina abbia un valore specifico contro i gonococchi e contro certi fermenti dell'urina.

Modo di usare clinicamente la tallina. — La tallina viene somministrata agli infermi abitualmente in polvere con ostia, eccezionalmente in pillole, per clistere ed anche per iniezioni ipodermiche.

Nella somministrazione si debbono tenere le norme da me già accennate per la cairina a pagina 229. È sempre bene saggiare la resistenza termica colle più piccole dosi. La quantità di una dose può oscillare da 0,05 a 0,70-1,00 per le vie digerenti. Le dosi medie, però, più usitate sono di 0,25-0,50. Le quantità massime usate furono in una giornata di 3,00-4,00. Per questo, però, non si possono dare norme assolute e bisogna regolare l'uso del farmaco a seconda della tolleranza degli ammalati. Pel dosaggio poi è a tenersi anche conto della specie del sale usato, perchè il solfato contiene il 77 %, il tartrato il 52 % ed il tannato 33 % di base attiva. Il solfato ed il tartrato sono i preferiti. Il tannato venne usato soltanto da Ehrlich e da Laquer. Le dosi per clistere devono essere di poco superiori a quelle per bocca, perchè, come ha dimostrato Mingazzini, si hanno effetti presso a poco analoghi da dosi identiche somministrate per l'una o l'altra di queste vie.

Per iniezioni ipodermiche si usa la soluzione nella proporzione di 1,00 del sale su 5,00 di acqua. Ogni siringa così contiene 0,20 di tallina: bastano dosi di 0,10-0,25 che, secondo i casi, secondo il bisogno, secondo l'effetto, si possono ripetere.

Mingazzini, che ha usata la tallina più volte per iniezione ipodermica, non ha veduto mai effetti locali dannosi. Egli consiglia di fare la soluzione in acqua tiepida e di riscaldarla usandola, perchè a caldo la soluzione si mantiene completamente limpida.

Controindicazioni. — La tallina non deve essere somministrata negli infermi nei quali la funzione renale non sia completa, perchè può avvenire un accumulo pernicioso del farmaco nel sangue. E bene anche limitarne molto l'uso nei soggetti troppo deboli e specialmente in quelli nei quali è molto fiacca l'azione cardiaca.

Bibliografia. — v. Jaksch R., *Thallin ein neues Antipyreticum,* Wiener med. Wochens., 1884, N.° 48. — Jaccoud, *Leçons de clinique médicale faites à l'hôpital de la pitié,* 1884-85. — Ehrlich P. u. Lagner B., *Ueber continuirliche Thallinzufuhrung und deren Wirkung beim Abdominaltyphus,* Berl. Klin. Wochens. 1885, 51, 52. — Pavay Gabriel, *Ueber Thallin als neuestes antipyretisches Mittel, sein therapeutischer Werth und die Behandlungsmethode Fieberkranker,* Wiener, med. Wochens., 1885, 46. — Ewald, *Demonstration einer Fiebereurve zum Illustriren der Wirkung das Tallin,* Berliner, klin. Wochens. 1885, N.° 19, pag. 307. — Guttmann Paul, *Ueber Thallin*

Discussion, Ibidem. — Derselbe, *Ueber antipyretische Mittel.* Berl. klin. Wochens. 1885, N.° 25. — Ibelder Ianssen H. A., *Ower Thallin*, Virchow e Hirsch. Iahrb., 1885, Bd. I, pag. 428. — Tschistowitsch N., *Ueber die Wirkung des Tallins auf den thierischen Organismus*, Centralblatt fur med. Vochens. N.° 52. — Demuth, *Zur Wirkung des Thallins gegen fieberhafte Erkrankungen*, Munchener med. Wochens., 1886, 4. — Mayrhofer, *Ueber die Wirkung des Thallin*, Munch. med. Wochens., 1886, 25. — Beyer G., *The influence of kairin, Thallin. Hydrochinon*, ecc. The intern. Journ. of the med. sciences. April, 1886, pag. 369. — Schultz Hugo, *Ueber die Wirkung der Thallinsalze auf Fäulnis und Gährung*, Centralb. f. med. Wochens, 1886-87. — Gottbrecht Carl, *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Thallins.*, Inang-Dissertation, Greisfswald, 1886. — Carrara Giacomo, *Beitrag zur Toxikologie von Antipyrin, Thallin und Kairin. Iahresbericht uber die Fortschritte der Thierchemie oder der physiologischen und pathologischen*, Chemie von R. Maly, Bd. XVI, pag. 88, u. 89. — Brouardel et Leroye Paul, *Notiz über die physiologische Wirkung von Thallin, Antipyrin und Kairin*, Ibidem. — Huchard., *Sur les effets antithermiques de la thalline*, Bullet de l'Acad. de méd., N.° 43. — Dujardin-Beaumetz, *Sur les effets antithermiques de la thalline et de l'antipyrin.*, Ibidem, N.° 14 — Laquer Benno, *Ueber die therapeutischen Wirkungen des Thallin*, Dissert. Berlin. — Mingazzini, *Ueber Thallin, ein neues Antipyreticum.* Referart in centralblatt für Therapie, 1886, pag. 170-171. — Ehrlich, *Experimentelles und klinisches über Thallin.*, Deutsche med. Wochenschrift, 1886, 48 u. 50. — Weinstein N., *Ueber das Thallin. Aus der Abtheilung des prof. Drasche*, Wiener med. Blätter, *Aerztlicher Bericht des K. K. Allg. Krankenhauses zu Wien über*, 1885. — Welt Sara, *Klinische Beobachtungen über die antifebrile Wirkung des Autipyrin und Thallin*, Deutsches Archiv für Klinische Medicin. Bd. XXXVIII, 1. u. 2. heft, pag. 81. — Schroter D., *Aus dem Hagenauer Bürgerspital.* — Biedert, *Ueber Thallin*, Deutsche med. Zeitung, 1886, 73. — Steffen, *Zur Behandlung des Typhus abdominalis mit Thallinum sulf.*, Jahrbuc. fur Kinderheilkunde, 1887, H. 1, pag. 9. — Kohts O., *Ueber, Thallinbehandlung des Typhus abdominalis in Kindesalter*, Therapeut. Monatshefte, 1887, N.° 1, — Ehrlich, *Schädliche Wirhung grober Thallindosen*, Therapeut. monasch., 1887, Hef., 2. — Goll, *Ueber Behaudlung der Gonowhoe mit besonderer Berücksichtigung der Thallin preparate*, Corresp. Blatt. fur Schweyer Aerzte I, 1887. — Rutimeyer L., *Ueber continuirliche Thallinisation bei Typhus abdominalis*, Correspond. Blatt. fur Schw. Aerzte 1887, 9. — Kreis E., *Ueber das Verhalten der Gonococcen zu Thallinsalzen*, Correspond. fur Schw. Aerzte, 1887. — Danziger R. *Ueber den Gebrauc von Thallin bei Phthise*, Inang Dissert. Berlin, 1887. — Fischer B., *Die neueren Arzneimittel*, 1887. — Löebisch W. F., *Die neueren Arzneimittel*, 1888. — Livierato P. e Predazzi P., Assistenti alla Clinica medica di Genova, *Sull'azione biologica e terapeutica della tallina*, Giornale della Medicina contemporanea, Anno II, fascic. 6-7. — Mingazzini, *La tallina, nuovo antipiretico.* Lo Spallanzani, Anno XIV, Serie 2.ª, Fascicolo 3.°. — Grocco, *Sul valore terapeutico della tallina*, Giornale della Riforma medica. Anno I, N.° 23.

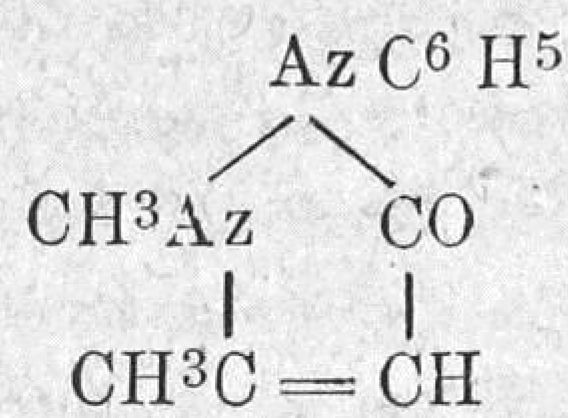
XX.

ANTIPIRINA O FENILDIMETILPIRAZOLONE

Parte farmacologica

del prof. V. Chirone in Padova.

Storia naturale. — Ottenuta per la prima volta per sintesi da Knorr, fu subito studiata biologicamente dal Filehne, che la trovò d'importante azione antipiretica, e più tardi (1884) lo Knorr fece conoscere la composizione di questa nuova sostanza e la sua preparazione. Secondo questi studî dello Knorr, l'antipirina, cosidetta per l'azione sulle piressie, sarebbe un derivato di una base ipotetica, che fu detta chinizina e propriamente un'ossimetilchinizina. F. Coppola, intanto, facendo delle ricerche sulla costituzione chimica dell'antipirina, era venuto nella conclusione, che potrebbe considerarsi come un derivato di una chinolina ridotta. Nel 1887, però, lo stesso Knorr ha fatto sapere, che, ritornando sui suoi studî precedenti, aveva trovato, che l'antipirina era un derivato della pirazolina e che propriamente era un *dimetilfenilpirazolonc*, la di cui formola razionale sarebbe



Oggi l'antipirina viene preparata da Meister, Lucius e Brüning (D. R. P. 40377), facendo agire sull'etere acetacetico la metilfenildrazina simmetrica a parti eguali e scaldando a 140^0 a bagno d'olio. Si elimina così dell'acqua e dell'alcool, e l'antipirina cristallizza dall'acqua.

L'antipirina si presenta cristallizzata in piccoli *prismi* bianco-giallastri, fragili, solubili nell'acqua, specialmente a caldo (1 p. in 3) e solubili nell'alcool, nel cloroformio e nella benzina, poco solubili nell'etere. In soluzione ha reazione neutra, ma si combina all'acido fosforico per dare un sale solubile nell'acqua e nell'alcool, insolubile nell'etere. L'antipirina non ha odore, ha sapore amaro-aromatico, che finisce col lasciare una sensazione dolciastra. Scaldata su di una lamina di platino, fonde a 113^0C., poi si colora in rosso, quindi in bruno e finalmente brucia con fiamma vivace.

Scaldata con acido acetico concentrato, dà violenta detonazione.

Scaldata con potassa caustica, si colora in rossastro. Col joduro potassico jodurato, dà un precipitato rosso-mattone oscuro e la reazione si ha anco in soluzioni acquose all'1 su 100000 (Della Cella).

Precipita coi più importanti reagenti degli alcaloidi.

Azione antisettica. — Il Coppola ha studiato l'azione antifermentativa dell'antipirina ed ha trovato, che non ispiega azione di sorta sui fermenti solubili e che agisce solo in soluzione al 3 % sui fermenti figurati. Sicchè, secondo il Coppola, per l'azione antifermentativa, sarebbe 30 volte più debole della chinolina e 15 volte dei sali di chinina. L'antipirina non coagula l'albumina. Löve poi ha trovato, che rallenta la fermentazione provocata dal lievito di birra ed arresta completamente la germinazione. Il Miquel studiò, invece, l'azione dell'antipirina sui microbi patogeni e trovò, che essa, per l'azione antisettica, è superiore all'acido fenico, al permanganato di potassio, al tannino, ai sali di chinina, agli arsenicali, ai salicilati ed a molte altre sostanze adoperate oggi su vasta scala per la medicazione antisettica. In questo anno, però, è comparso tra noi un lavoro sul potere antisettico dell'antipirina del nostro Durante, nel quale si conchiude che lo *staphilococcus piogenus aureus*, il *bacillus anthracis* ed il *micrococcus prodigiosus*, non si sviluppano in un mezzo nutritivo appropriato contenente il 5 % di antipirina, e che si sviluppano con ritardo in mezzo nutritivo contenente il 2 ed anco l'1 % di antipirina.

Azione biologica; nosografismo. — L'antipirina spiega una certa azione locale, per cui, somministrata per la via digestiva, spesso provoca vomito nelle donne, nei bambini e negl' individui deboli. Quest'inconveniente viene in parte vinto somministrandola con un correttivo e può anco somministrarsi per clistere, colla sicurezza che venga assorbito. Non deve, però, somministrarsi per iniezione ipodermica, perchè, malgrado si assorba rapidamente, apporta dolore e si è notato ancora degli indurimenti, degli ascessi, dell'escare ed anco dei flemmoni (Nicot). Applicata sulla pelle intatta, in soluzione nella glicerina o nell'olio di mandorle, anco facendo delle strofinazioni, non viene assorbita (A. Mosella).

L'assorbimento per la via digestiva avviene piuttosto rapidamente, e per l'azione generale, che ne conseguita, l'antipirina è molto ben tollerata. Il Murri ha somministrato a degli individui sani sino a g. 6 nelle 24 ore, senza che questi ne risentissero in alcun modo l'azione e Filehne ha somministrato sino a 4 e 5 g. in una volta, senza avere disordini generali e solo ottenendo in qualche individuo, molto irritabile, il vomito. Con le dosi suddette, intanto, nè la meccanica respiratoria, nè la temperatura vengono modificate e solo il polso, che diviene più ampio, subisce una riduzione numerica di 8 a 12 pulsazioni per minuto (Queirolo): d'ordinario, si ha dilatazione dei vasi sanguigni periferici. Il Coppola, però, ha trovato, che queste dosi dànno d'ordinario abbassamento termico di qualche decimo di grado sull'uomo sano, e, dosi relativamente eguali, anco sugli animali.

L'antipirina si elimina dall'organismo piuttosto rapidamente, spe-

cialmente colle orine. A. Mosella non l'ha rinvenuta nè nella saliva, nè nel latte, nè negli espettorati, essudati pleuritici e liquido delle cisti da echinococco. Comparisce nelle orine dopo 2 a 4 ore e scomparisce, secondo Queirolo, dopo 36 ore, secondo Huchard, dopo 36 a 48 ore. Il Dujardin-Beaumetz ha trovato, poi, che, eliminandosi, diminuisce la secrezione urinaria. L' urina non contiene nè albumina, nè zucchero, anzi il Lépine ed il Poteret hanno trovato, che l' antipirina diminuisce la formazione e la eliminazione dello zucchero.

Prima di passare e parlare della forma morbosa, ch'è capace di determinare l'antipirina a forti dosi, credo conveniente di dire qualche cosa intorno ad alcuni inconvenienti, che talora si sono avuti per dosi non spinte, per idiosincrasie individuali. Vero è, che questi fatti si sono osservati specialmente sui malati, ma il più delle volte non dipendevano dalle condizioni morbose e bisogna ammettere, che si tratti di suscettività individuali. Sono dei disordini, che si manifestano per lo più nel campo dei nervi vaso-motori o, ma più raramente, nella funzionalità dell' asse cerebro-spinale. I fatti vaso-motori consistono in una eruzione cutanea, rubeoliforme, scarlattiforme o a forma d'orticaria, localizzata o diffusa: talora si è avuto iniezione sanguigna della congiuntiva oculo-palpebrale e del viso, corizza e sinanco tosse ed edema palpebrale. Anco morbilliforme si è osservata l' eruzione cutanea, ma d'ordinario è rubeoliforme ed ecco come la descrive il Secretan. Comincia dalla faccia dorsale degli arti, ginocchi e gomiti e delle volte si generalizza al tronco ed alla faccia e compariscono prima delle papule di un rosso carico, disseminate, che poi divengono confluenti e che scompaiono, dopo 3 a 5 giorni. Si scolora prima la papula, poi diviene circinata, dando alla parte l' aspetto della pelle di leopardo, finalmente scolorandosi lascia una macchia cuprea, che scomparisce senza desquamazione. Questo è il fatto cutaneo più grave; l'orticaria non si accompagna con prurito; il catarro nasale, l'iniezione dell'occhio e l'edema palpebrale, i sudori profusi, d'ordinario, si dissipano in meno di un'ora.

Questi inconvenienti, che si verificano per lo più in individui vecchi e quando si è fatto uso molto protratto di antipirina, non hanno alcun carattere di gravità, e si dissipano con facilità sospendendo il rimedio. I medesimi inconvenienti si possono avere colla chinina, la quale in alcuni individui pure ha dato eruzioni cutanee di forma svariatissima, specialmente a forma di orticaria ed anco di penfigo, perchè anco la chinina agisce sui nervi vaso-motori e porta dilatazione vasale, siccome io dimostrai sin dal 1872. D'altro canto, anche il ioduro potassico dà delle volte la corizza iodica, eruzioni cutanee ed edema delle palpebre, che si dissipano prontamente colla sospensione del rimedio.

Molto più di rado e pare quando si è somministrata per lungo tempo, si sono osservati dei fatti nervosi con apparenza di gravità, come

ipotermia, difficoltà della parola, certo grado di cofosi, disturbi psichici, ecc., ma anco questi disordini d'ordinario scompariscono con facilità. Talora, però, vengono prodotti da un'unica dose e niente rilevante e parrebbe dipenda da speciale idiosincrasia, come in quelli riferiti da Rapin, nei quali dei gravi fatti vaso-motori scomparvero con leggera dose di atropina: ma si riferisce ancora qualche caso di morte. L'antipirina con dosi non molto spinte determina diminuzione della percezione del dolore e, secondo Laborde, anco del potere riflettore, ed alcuni individui, per idiosincrasia particolare, sentono molto esageratamente queste azioni dell'antipirina.

Per l'esperienze fatte sugli animali poi si è notato, che nelle rane le piccole dosi portano prima aumento del potere eccito-motore del midollo, con iperestesia e midriasi e a dosi maggiori spasmi tetanici di origine cerebrale e quindi paralisi generale (Coppola, Demme, Sawadowski). Il Coppola poi ha trovato, che il cuore rimane a funzionare normalmente quasi sino alla paralisi generale, ma Demme, che ha fatto le sue sperienze nel laboratorio di Luhsinger, ha trovato, invece, che cg. 35 di antipirina uccidono le rane per paralisi cardiaca. Il cuore si arresterebbe in sistole (Coppola).

Abbiamo veduto, che le piccole dosi non modificano o quasi la temperatura normale: ora il Coppola, avendo determinato in un cane l'infezione settica, vide che l'antipirina a dosi non tossiche determina, in questo caso, notevole abbassamento termico. Colle dosi crescenti poi sui cani e sui conigli sani, ha veduto leggero acceleramento dei movimenti respiratorî e delle sistoli cardiache, che rimanevano, però, valide, midriasi e nei cani facilmente vomito, specialmente se somministrata per la via digestiva. Colle dosi tossiche, poi, violente convulsioni toniche di origine cerebrale, enorme midriasi, disordini poco notevoli della intelligenza e quindi paralisi generale, prima che il potere riflettore del midollo sia completamente abolito. Secondo il Coppola, dopo questi fatti, avviene la morte per paralisi respiratoria, e dopo arrestati i movimenti respiratorî si arresta il cuore in violenta sistole. Secondo Demme, però, può uccidersi un coniglio con un grammo di antipirina e la morte avviene per paralisi cardiaca. Arduin ed Huchard ed Hénocque han trovato ancora, che l'antipirina, a dosi tossiche, dà rallentamento delle sistoli cardiache e morte per arresto del cuore.

Sede e natura di azione. — L'antipirina, come gli antipiretici del gruppo della chinolina, come la chinina e l'acido salicilico, dilata i vasi sanguigni periferici e porta l'abbassamento di temperatura per la maggiore dispersione del calorico e in parte ancora per la vaporizzazione del sudore. L'abbassamento termico, ch'è immensamente più importante sul febbricitante, che sul sano, fu constatato per la prima volta da Filehne, la dilatazione dei vasi periferici è stata dimostrata da Queirolo, Coppola ed altri, ed anch'essa è di poco conto nei sani ed importantissima nei febbricitanti. Eichhorst ha dimostrato, per mezzo di un calori-

metro di sua invenzione, nell'ultimo congresso dei naturalisti tedeschi a Stuttgard, che la cairina, l'antipirina, la chinina e il salicilato sodico abbassano la temperatura, aumentando la dispersione del calorico. Eichhorst poi pensa, che questa dilatazione vascolare sia d'origine centrale ed a noi anche sembra, che l'antipirina agisca sui centri vaso-motori, così come agisce su di altri centri cerebrali; ma pare che la dilatazione vascolare si debba anco ad azione periferica. Il Coppola, infatti, ha sperimentato l'azione dell'antipirina sui vasi sanguigni degli organi staccati dall'animale, col metodo della circolazione artificiale, ed ha trovato, che anco le soluzioni molto diluite determinano dilatazione vasale molto notevole. Secondo il Coppola, quindi, l'azione sarebbe periferica e si spiegherebbe sui ganglii vasali dilatatori con un eccitamento, anzichè sui ganglii costrittori, portando la paralisi, perchè i vasi sanguigni riprendono subito il loro tono, appena esaurita l'azione dell'antipirina. Ammette poi che agisca sui ganglii nervosi, anzichè sulle terminazioni dei nervi o sulla fibra muscolare, perchè agisce anco su di altri centri nervosi.

Quanto poi alla parte che prende la vaporizzazione del sudore nell'abbassamento della temperatura, diremo, come dicemmo per gli altri antipiretici, che essa è ben limitata e che la refrigerazione si ha principalmente per l'aumentata dispersione del calorico. Von Noorden, infatti, sopprimendo il sudore per mezzo dell'agaricina (mg. 10 a 15) o per mezzo dell'atropina, ha trovato che s'influenza entro limiti molto ristretti l'azione ipotermica dell'antipirina.

L'azione sui vaso-motori è molto più importante nello stato febbrile, che a temperatura normale, per le ragioni dette a proposito della cairina, per la minore tonicità delle pareti vascolari, cioè, per la maggiore eccitabilità dei centri nerveo-muscolari, ecc. Malgrado, poi, che la dilatazione dei vasi periferici e la dispersione del calorico avvengano anco nei sani, sebbene entro limiti più ristretti, la temperatura centrale si modifica pochissimo o niente, perchè i poteri regolatori della temperatura sono integri e la maggiore dispersione di calorico viene subito compensata.

Questo meccanismo di azione è assolutamente innocuo e perfettamente fisiologico, perchè la temperatura normale si mantiene sempre costante, od oscillante entro limiti molto ristretti, precisamente col dilatarsi o restringersi dei vasi sanguigni periferici e quindi coll'aumentarsi e diminuirsi della dispersione del calorico. Quando si ha un elevamento di temperatura per un eccessivo lavoro muscolare, per es. per una corsa, vi ha subito dilatazione dei vasi sanguigni cutanei, che portano con sè il sudore, e la maggiore dispersione compensa la maggiore produzione di calorico. Nulla vi sarebbe quindi a temere dall'azione dell'antipirina nelle febbri, a meno che l'esagerata azione sui vaso-motori non determini in alcuni individui, che hanno questo sistema di nervi molto eccitabili, quelle eruzioni cutanee di cui abbiamo parlato e che non portano poi ad alcun risultato spiacevole.

L'antipirina ha un grande vantaggio sugli altri antipiretici, quello di non deprimere la forza del cuore, malgrado la importantissima dilatazione, che determina nei vasi sanguigni cutanei. Il Coppola avendo determinato su un cane l'infezione settica, vide salire la temperatura da $39^0,4$ c. a $41^0,5$; l'antipirina la fece discendere a $39^0,9$ e misurando la pressione arteriosa la trovò eguale alla normale. Egli quindi spiega questo fatto ammettendo, che l'aumentata forza sistolica e la maggiore frequenza delle sistoli, abbia portato la compensazione. Anco Sawadowski ha trovato, che l'aumento della frequenza delle sistoli e l'aumento della pressione arteriosa dipendono da azione sui ganglii cardiaci, perchè li ha ottenuti anco dopo il taglio dei vaghi e del midollo sopra l'atlante.

Sperimentando, inoltre, sul cuore di rane distaccato, col metodo di Pawlow, ha ottenuto aumento di pressione nella carotide, ed aumento della quantità del sangue spinto nella circolazione.

L'antipirina non ispiega azione sul sangue, secondo l'esperienze di Löve. Venendo in contatto del sangue non distrugge l'ematoglobulina, come la cairina e la tallina, ma, invece, si oppone alla sua decomposizione. Sawadowski poi mescolando al sangue, il 5 $^0/_0$ di antipirina, trovò, che, anco dopo 12 ore, lo spettro dell'ossiemoglobina rimane immodificato, e resiste alle sostanze riducenti, quanto il sangue normale.

Agisce, però, sui centri termogeni, oltre che sui centri vaso-motori, per abbassare la temperatura. Questa sede di azione fu ammesa dal Filhene, come da Demme, Arduin e molti altri sperimentatori e crediamo, che non possa negarsi, malgrado non possa darsi una dimostrazione di fatto. Il Sawadowski, però, ha recentemente trovato, che l'antipirina non esercita più alcuna influenza sulla temperatura, se si taglia il midollo fra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale. Il Lèpine ed il Laborde poi hanno oggi nettamente formulata la correlazione che passa tra l'azione antitermica e l'azione sulla sensibilità di questo gruppo di sostanze, dicendo che *ogni antitermico vero, sia altresì un analgesico* e l'antipirina agisca, oltrechè sui centri termogeni, sui centri della percezione. L'azione dell'antipirina come analgesica, infatti, viene ora utilizzata su vasta scala dalla clinica, e con essa si curò il dolore di qualunque natura, come la *cefalea*, l'*emicrania*, la *nevralgia* in genere, il *reumatismo articolare* e la *gotta*, le *coliche*, sia *epatiche* che *renali*, *intestinali* ed *uterine*, ecc. Bisogna ricordarsi, però, che l'antipirina non ha nessuna azione speciale ed elettiva sui centri e sui nervi della sensibilità: essa non spiega che azione narcotica ed impedisce la percezione del dolore, così come avviene per la chinina, azione che fu da me pel primo, e non dal Laborde, dimostrata e chiarita (1). La sensibilità incosciente o i movimenti riflessi, rimangono per la chinina, interamente integri.

(1) V. *Enciclopedia medica italiana*, 1874, vol. II, parte I, pag. 805 e *Azione della chinina sulla sensibilità e suo potere tossico* (Scuola medica napoletana, 1880).

Per completare lo studio dell'argomento, intanto, bisogna studiare le modificazioni che subisce la eliminazione dei prodotti regressivi, i quali, ammessa l'azione dell'antipirina sui centri termogeni e l'abbassamento della temperatura, non potrebbe rimanere normale. Ora il Livierato, sperimentando su di convalescenti di malattie di poca entità, trovò che l'antipirina fa diminuire notevolmente la quantità di urea eliminata nelle 24 ore coll'urina e la quantità di anidride carbonica eliminata coll' aria espirata. Anche Car. Umbach, sperimentando, però, sui febbricitanti, trovò che l'antipirina, abbassando la temperatura, rallenta il ricambio materiale azotato e diminuisce quindi la eliminazione dell' urea e dell' azoto in totale. Sawadowski trovò, che nei cani sani l' antipirina non modifica il ricambio materiale azotato e che nei cani febbricitanti diminuisce l' eliminazione dell'azoto durante l'azione ipotermica. Anche la quantità dell'acido solforico salificato diminuisce nelle orine per l'azione dell'antipirina, secondo Umbach non diminuisce l'acido solforico coniugato. Durante l'apiressia diminuiscono i cloruri nell'orina, anco se si somministri internamente del cloruro sodico. Pare quindi si debba ammettere, che, oltre ad aumentare la dispersione del calorico, l'antipirina ne diminuisce la produzione e rallenta la consumazione organica.

Robin poi ha fatto un accurato studio dell'azione dell'antipirina sulla nutrizione, prendendo in esame i prodotti di escrezione dei reni. Notò prima di tutto la diminuzione della quantità dell'orina emessa nelle 24 ore sotto l' azione dell' antipirina nell'uomo sano del 20 a 40 $^0/_0$, e di circa il 16 $^0/_0$ dei materiali solidi in essa contenuti. Constatò sempre nel sano la diminuzione dell' urea e l' aumeuto dell' acido urico e notò quindi diminuzione dei cloruri, dei fosfati e dei solfati. L' acido solforico salificato, egli dice, diminuisce in modo costante, l' acido solforico copulato diminuisce subito dopo la somministrazione dell'antipirina, ma poi aumenta del doppio. Il potassio, invece, aumenta immediatamente dopo la somministrazione dell' antipirina, quindi diminuisce. Ha fatto poi molte ricerche dello stesso genere sugli infermi delle malattie acute e su quelli di malattie croniche, traendone delle indicazioni o delle controindicazioni terapiche, che lascio giudicare al clinico. Io non farò notare, che un fatto solo: il Livierato ha constatato, che gl'infermi non diminuiscono di peso per l'uso dell'antipirina; ma il loro peso rimane stazionario o tende ad aumentare.

Posologia e farmacopea. — L' antipirina può somministrarsi da 4 a 6 gr. in 3 volte, coll'intervallo di un' ora tra una dose e l'altra. Ai fanciulli bisogna dare una dose metà od anco meno. Attesi, però, i fatti d' idiosincrasia non difficili ad aversi, bisogna cominciare a somministrarla alla dose di un solo grammo, per saggiarne la tolleranza. Così, quando l'infermo comincia ad acquistare abitudine alla sua azione, bisogna sospenderla. La dose deve variare poi secondo la malattia e lo stato

delle forze dell'infermo; bisogna, per esempio, non essere prodighi nei tisici e negli individui deboli.

Non può somministrarsi per iniezione ipodermica, pei fatti locali e per la via digestiva è meglio somministrarla in soluzione coll' aggiunta di un correttivo, che in bolo nell'ostia. Ecco, per esempio, una formola:

Antipirina	gr.	3
Acqua distillata	»	120
Sciroppo di scorze di arancio	»	30

Da prendersi in 3 volte coll'intervallo di un'ora. Così è stata usata contro la blennorragia nella seguente formola:

Antipirina	gr.	1
Acqua distillata	»	100

Si sono anco preparati dei suppositorî di antipirina da usarsi in caso di tumori emorroidarî con gr. 1,50 di antipirina e gr. 2 di burro di cacao.

Si è preparata ancora una pomata con gr. 4 di antipirina e gr. 30 di vasellina.

Coloro che hanno usata l'antipirina contro la nevralgia per iniezione ipodermica, hanno adoperato una soluzione al 50 %, e l'Hirsch osserva, a questo proposito, che dopo fatta l'iniezione bisogna immediatamente lavare la siringa con soluzione di acido fenico al 5 %, poichè diversamente, i cristalli di antipirina intaccano il metallo sino a forarlo.

Per rendere poi quasi niente dolorose le iniezioni ipodermiche, si è consigliato di unire all'antipirina un poco di cloridrato di cocaina: antipirina gr. 10: cocaina cg. 15

Come emostatico, l'antipirina è stata usata in soluzione nell' acqua al 4-5 per cento.

Parte clinico-terapeutica del prof. E. MARAGLIANO. — **Generalità.** — Le molteplici applicazioni terapeutiche dell' antipirina, sono inerenti all'azione non dubbia che questa sostanza ha sul sistema nervoso centrale ed a quella che ha sulla termogenesi e sulla economia del calorico, dovuta anch'essa in gran parte alla sua influenza diretta od indiretta sul sistema nervoso.

L'azione sulla termogenesi e sulla economia del calorico, conferiscono all'antipirina energiche proprietà antifebbrili; onde trasse la propria denominazione, che, a preferenza di quella che chimicamente le compete, è entrata nell'uso comune.

È invero marcata la sua efficacia nello abbassare la temperatura abnormemente elevata, nè l'efficacia sola, ma pur anco la rapidità.

Nella prima ora della sua amministrazione, infatti, si comincia spesso

a notare un abbassamento che si fa accentuato 1 ora e 1/2-2 ore dopo la avvenuta somministrazione e che raggiunge il suo acme in genere 3-5 ore dopo la presa del farmaco. La durata della depressione può essere di 6-7 ore ed anche più e possono correre perfino 18-20 ore prima che la temperatura abbia raggiunto un'altra volta la cifra che toccava prima della somministrazione del rimedio.

La depressione termica si accompagna abitualmente con sudore e la ripresa febbrile ha luogo d'ordinario poco a poco, senza brividi, nella massima parte dei casi.

Gli effetti sulla temperatura variano, come succede per tutte le sostanze congeneri, da soggetto a soggetto, da malattia a malattia, ed in uno stesso individuo a seconda dei varii periodi di una medesima malattia. Quello che abbiamo scritto a questo proposito in addietro relativamente alla cairina, è applicabile da questo punto di vista all'antipirina la cui potenza d'azione, a parità di dosi, è inerente alla resistenza termica dei soggetti cui si somministra.

Innanzi a queste varietà è naturale che il pratico non trovi abitualmente confermate al letto dell'infermo le leggi troppo determinate che da taluni si vollero dettare sulla durata d'azione del farmaco e si trovi costretto a variare da individuo a individuo il dosaggio a seconda del modo con cui nei singoli casi il rimedio agisce. È quindi solo come norma approssimativa che riferiamo il seguente specchio di May sulla durata media dell'azione antipiretica di questo rimedio.

Dalle somministrazioni ch'egli ha fatte, May deduce le seguenti norme:

PER UNA DOSE QUOTIDIANA	LA TEMPERATURA FEBBRILE RIMANE
di 1 gr.	sotto i 39° per 9-6 ore
» 1 »	» 38° » 5-16 »
» 2 »	» 39° » 10-53 »
» — »	» 38° » 5-4 »
» 5 »	» 39° » 14-12 »
» — »	» 38° » 7 »
» 6 »	» 39° » 16-6 »
» — »	» 38° » 4-2 »

La influenza che questo farmaco esercita sulla temperatura, non si può certo attribuire ad azione specifica alcuna. Le ricerche sperimentali fatte per conoscere l'influenza dell'antipirina sopra lo sviluppo dei microrganismi patogeni, hanno dimostrato che la sua azione è debolissima e che si richiederebbero quantità eccessive di gran lunga superiori a quelle che terapeuticamente si possono usare, per ottenere un'azione realmente efficace. La sua azione quindi non è specifica, sibbene generica, e si deve alla capacità che ha questo farmaco di determinare dilatazione dei vasi cutanei, come hanno dimostrato le ricerche pletismografiche fatte prima nella mia clinica da Queirolo e quelle poi di Coppola. In conse-

guenza di questa dilatazione, si ha cresciuto disperdimento di calorico, come risulta delle ricerche calorimetriche fatte pure nella mia clinica da Predazzi, confermate da quelle che da poi furono condotte nella clinica di Eichhorst allo scopo di studiare le modificazioni che coll' antipirina si hanno nella irradiazione del calorico. Si ha quindi per mezzo di questo farmaco una influenza cospicua sulla economia del calorico e per esso viene favorita la eliminazione di quelle calorie, che si accumulano nell'organismo del febbricitante e ne elevano la temperatura. Nè solo sul disperdimento del calorico, ma eziandio sulla sua produzione l'antipirina agisce, perchè, come fu messo in evidenza dalle ricerche del mio assistente Livierato, le combustioni ne rimangono notevolmente influenzate.

È a notarsi, infatti, che sotto la sua azione diminuisce la quantità di acido carbonico e di azoto eliminati. E questo non solo nei febbricitanti, ma quel che più importa ancora nei soggetti in perfette condizioni fisiologiche.

Qualche volta, però, accade che l'antipirina abbia un'effetto diverso a quello consueto sulla temperatura febbricitante e che, a vece di aversi una depressione nella curva termica, la temperatura, all'incontro, vieppiù si elevi. Laache, in un infermo di 25 anni nel quale già più volte il medicamento aveva sortito il consueto effetto, vide una volta dopo la somministrazione del rimedio elevarsi rapidamente la temperatura con forti brividi della durata di 2 ore e l'elevazione giunse perfino a toccare i 40.° 7.

Bernouilli, in Basilea, in un ammalato di poliartrite reumatica, il quale aveva già nei giorni precedenti usato con i consueti normali effetti l'antipirina, vide una nuova dose di essa determinare effetto contrario e dar luogo ancora ad elevazione febbrile.

Questi effetti inversi del rimedio non si possono comprendere altro che attribuendoli ad anomalie funzionali del sistema nervoso, ben comprensibili per un farmaco il quale per mezzo del sistema nervoso esplica appunto la propria azione. È noto che esempî consimili di effetti inversi si hanno per il chinino e per altri rimedî antifebbrili.

Oltre l'azione antipiretica, è necessario ancora ammettere in modo non dubbio in esso un'azione nervina.

Oggimai si posseggono esempî numerosi indiscutibili che dimostrano avere l'antipirina un'azione marcata sulla sensibilità e sulla eccitabilità riflessa, mostrandosi specialmente capace di attutire i fenomeni dolorifici che si accompagnano con le più svariate infermità, comprese quelle dei centri nervosi.

E quest'azione è così spiccata che parve ad alcuni che dovesse ritenersi superiore a quella antipiretica, tanto che in Francia si propose perfino di mutare il nome del farmaco in quello di analgesina.

Queste proprietà nervine si comprendono perfettamente dopochè le

ricerche sperimentali hanno dimostrato che l'antipirina attutisce le percezioni sensitive e deprime la eccitabilità riflessa; tanto che la stricnina a dosi anche tossiche resta senza effetto nei cani in cui sia stata preventivamente fatta un'iniezione intravenosa di antipirina.

L'azione nervina di questo farmaco, però, in circostanze eccezionali può mostrarsi eziandio perfettamente opposta a quella che si osserva abitualmente e si possono vedere, a vece di un'azione depressiva e calmante, fenomeni di eccitamento, spesso anche molto considerevoli, fino ad aversi vere e proprie convulsioni. Anche questi singolari fenomeni d'azione debbono essere attribuiti alle condizioni speciali del sistema nervoso degli infermi in cui il farmaco viene somministrato, per cui dosi abitualmente terapiche sviluppano gli effetti delle dosi esagerate. Perchè appunto le ricerche sugli animali hanno dimostrato che le dosi troppo spinte sono capaci di dar luogo a fenomeni di eccitamento e perfino a vere e proprie convulsioni. Non è quindi da meravigliarsi che per speciali condizioni del sistema nervoso possano in certi casi le dosi normali avere gli effetti delle dosi esagerate.

Trattandosi di un rimedio che, come l'antipirina, è così largamente applicato in malattie nelle quali, come tutte quelle che decorrono abitualmente con febbre persistente, è necessario tenere alta la resistenza del cuore, od in malattie che, come la tubercolosi, richiedono di mantenere per quanto meglio è possibile la nutrizione, è necessario bene accertarsi se si possa impunemente usare ed anche prolungatamente questo rimedio.

Per quanto riguarda le condizioni del cuore, è oggimai accertato che l'antipirina non le influenza sinistramente.

Le ricerche sperimentali fatte da Allas e da Paulow colle circolazioni artificiali, dimostrano che l'attività del miocardio non che deprimersi, all'incontro aumenta quando passa nel cuore il sangue commisto all'antipirina. Le indagini fatte ripetutamente sugli infermi della mia clinica collo sfigmomanometro di Basch, ci hanno, inoltre, persuasi che, sotto l'azione dell'antipirina, la pressione intrarteriosa ha piuttosto tendenza ad aumentare, mentre che per unanime accordo la frequenza del polso del pari diminuisce. Dopo ciò, ove si consideri che il farmaco determina, sia per mediazione dei centri vasomotorî, sia anche, come Coppola desume dalle proprie esperienze, per un eccitamento dei ganglii vasodilatatori esistenti nelle pareti vasali, una dilatazione dei vasi e quindi un allargamento dell'alveo circolatorio e che ne dovrebbe conseguire una diminuzione della pressione intrarteriosa, è giocoforza convenire che il rimedio esercita un'azione tonica sul miocardio, dopochè per effetto suo, sebbene la pressione dovesse abbassarsi, invece si mantiene inalterata, oppure si eleva.

L'antipirina è innocua ancora pel sangue. Le ricerche di Henoque e

di Huchard dimostrano che l'ossiemoglobina all'esame spettroscopico non presenta alterazione alcuna dopo l' uso di questo farmaco e le indagini fatte nella mia clinica dal dott. Devoto hanno dimostrato che i globuli rossi non presentano nei soggetti che hanno consumato anche dosi forti del farmaco, alterazione morfologica alcuna, nè alcuna modificazione delle loro resistenze, nè traccia alcuna di processi degenerativi.

Per quanto si riferisce alle funzioni digerenti, alcune ricerche sperimentali fatte nei cani, hanno dimostrato che in realtà la secrezione dei succhi gastrici e la digestione gastrica non vengono influenzate in modo apprezzabile dalle dosi terapeutiche di antipirina e solo si richiedono quantità elevate di essa perchè si abbia turbamento della attività digerente sugli albuminoidi. L'esperienza clinica poi dimostra che nella maggior parte dei casi coloro che a scopo terapeutico fanno uso di questo farmaco, non presentano d'ordinario apprezzabili disordini della attività digerente. È, però, frequente, invece, dopo l'ingestione dell'antipirina, la comparsa di nausea ed anche qualche volta, sebbene raramente, di vomito. Questo disturbo, però, è passeggero e non influenza l'appetenza nei pasti che si devono fare in prosieguo, nè la digestione. Sono fenomeni che si devono essenzialmente ad infiuenza nervosa e non all'azione del rimedio sulla mucosa gastrica, poichè mi occorse più volte negli individui che avevano questa speciale suscettibilità innanzi al rimedio, di vedere che, anche valendosi della via del retto per introdurlo, la nausea ed anche il vomito comparivano regolarmente 15-30 minuti dopo il clistere. In quanto poi all'influenza sulla nutrizione generale, è un fatto indubitabile, sia in base alla esperienza clinica, sia in base alle ricerche cliniche sugli escreti, che l'antipirina rallenta l' attività del ricambio materiale, diminuendo il consumo, sia delle sostanze albuminoidi, sia delle sostanze idrocarbonate, per cui l'uso anche prolungato di essa non può negli infermi arrecare dànno alla nutrizione generale.

Complessivamente, pertanto, l'antipirina può riguardarsi come un rimedio relativamente innocuo; nè solo per gli adulti, ma pur anco nei bambini, nei quali, usato nella dovuta misura, si mostra efficace agli scopi terapeutici ed innocente in sè stesso.

Malgrado questo, certo non si può assicurare che anche l'antipirina sia sempre scevra di inconvenienti; che essa pure ne presenta al pari degli altri rimedii congeneri e della massima parte dei farmaci.

E in primo luogo, oltre alla nausea ed al vomito di cui si è più innanzi parlato, che si può presentare, come abbiamo detto, con una certa frequenza (Biel e Schowski lo videro perfino nel 25 per 100 dei soggetti nei quali avevano somministrato l'antipirina), sono a notarsi i sudori che profusi abitualmente conseguono alla defervescenza febbrile ottenuta col-l'antipirina. Se questo dei sudori è un inconveniente di poco rilievo in malattie acute nelle quali l'antipirina si deve usare per pochi giorni e

nelle quali può aversi ragione fondata di sospettare che col sudore si eliminino materiali infettivi, può avere una grande importanza in quelle malattie nelle quali, come avviene per la tubercolosi polmonare a corso febbrile, può essere richiesto per molto tempo l'uso del rimedio. Quest'inconveniente che l'antipirina ha comune con gli altri rimedii congeneri, può essere efficacemente combattuto, prevenendolo col somministrare unitamente al farmaco od un'ora prima una dose di *agaricina*, la quale ha un'azione elettiva sulla attività secernente delle glandole sudorifere senza influenzare punto il calibro dei vasi cutanei e il disperdimento del calorico, come le mie ricerche pletismografiche hanno posto in evidenza.

Un altro fenomeno che si può avere in seguito alla propinazione dell'antipirina, è quello delle efflorescenze cutanee. Si tratta nella massima parte di roseole. Così Sahra Welt, in 122 ammalati cui somministrò questo rimedio, vide 13 volte un esantema che in 10 era rubeoliforme ed in 1 solo emorragico.

È a notarsi, però, che nella massima parte dei casi nei quali l'esantema antipirinico venne osservato, trattavasi di tifoide, malattia nella quale avvi già tendenza alle efflorescenze cutanee, specialmente alle roseole. Oltre alle roseole, evennero pure vedute manifestazioni cutanee, di orticaria e talora pur anco scarlattiniformi. Qualche rara volta si videro pur anco papule.

Ad ogni modo, queste efflorescenze sono di loro natura transitoria, non lasciano alcuna traccia molesta dietro di sè.

I brividi che qualche volta accompagnano la ripresa della febbre dopo che si è esaurita l'azione del farmaco, sono spesso di breve durata e minori di quelli che si hanno coll'uso di parecchi altri rimedii antipiretici.

A queste piccole molestie qualche volta eccezionalmente se ne possono aggiungere altre più gravi. Ricorderò, anzitutto, il collasso che con cospicuo abbassamento della temperatura si può in qualche caso manifestare, quando la dose del farmaco non siasi proporzionata alla resistenza termica dell'ammalato e la letteratura medica registra appunto parecchi di questi casi. In queste circostanze il collasso si accompagna con evidente e spesso marcata cianosi. Una serie cospicua di fenomeni concomitanti l'uso dell'antipirina, viene data dai fenomeni nervosi. Era logico il presupporre che il rimedio, il quale esplica la propria azione in virtù specialmente del sistema nervoso, potesse, a seconda della varia idiosincrasia individuale, dare luogo ai più svariati fenomeni nel campo della innervazione. Così si videro, in seguito all'uso di esso, fenomeni di eccitamento caratterizzati da insonnia, inquietudine, tremori e convulsioni ed ancora recentemente Tuczek, in un bambino affetto da tosse spasmodica e nel quale non esisteva condizione alcuna capace non solo di determinare, ma di spiegare una tale manifestazione, vide comparire accessi epilettiformi.

E sono registrati puranco casi di vero e proprio avvelenamento. Così Blore ne riferisce uno in cui sarebbe avvenuta la morte dopo l'uso di una presa di grammi 2.3 di antipirina e di un'altra di 1.15 tre ore dopo della prima. L'autopsia dimostrò l'esistenza di una forte iperemia del cervello e delle meningi, con infarti emorragici nella milza e nei reni.

Berger poi recentemente riferiva di un altro caso di avvelenamento in seguito ad 1 grammo di antipirina, nel quale solo un pronto ed attivo intervento potè salvare la vita all'infermo.

Se questi incidenti, però, meritano di essere ricordati, non debbono ragionevolmente temersi quando si usano la circospezione e la cautela dovute nella somministrazione del rimedio, che, certo, propinato in dosi sproporzionate alla resistenza termica degli ammalati, potrebbe eventualmente essere nocivo.

Applicazioni terapeutiche. — L'antipirina venne usata:

a) Come antipiretico:

1.° *Nella febbre tifoide.* In questa malattia riesce per concorde assentimento di quanti l' hanno usata a domare abitualmente le temperature elevate, determinando una considerevole diminuzione di tutti i fenomeni molesti presentati dagli infermi. Questa benefica influenza ha siffattamente colpito gli osservatori, che Alexander crede di poter perfino ammettere che il farmaco abbia un' azione benefica sul morbo per sè e ne attenui la gravezza. Anche nei bambini vennero osservati effetti analoghi a quelli veduti negli adulti e Bungeroth, il quale riferisce di 22 casi di tifoide in bambini da lui trattati coll' antipirina, ha veduto che la febbre ne era costantemente moderata, senza, però, poter acquistare convinzione alcuna di un'azione speciale sulla durata del morbo.

Complessivamente, però, io ritengo che non sia da consigliarsi la cura permanente della tifoide per mezzo della antipirina, che vorrei riservata soltanto come rimedio d'urgenza da applicarsi in dati momenti per abbassare rapidamente ed una volta tanto una temperatura iperpiretica, riservando alla idroterapia il còmpito di combattere abitualmente le elevazioni termiche.

Questo mio modo di vedere dipende specialmente dal fatto che l'antipirina agisce in modo speciale sui centri nervosi, deprimendone la eccitabilità e che quindi avendo un mezzo terapeutico che, come il bagno freddo, mentre elimina gli effetti nocivi delle elevate temperature, esercita un'azione tonica sul sistema nervoso, io lo ritengo preferibile. È a notarsi ancora una osservazione degna d'interesse fatta da Robin. Egli osserva che l'antipirina, diminuendo l'eccitabilità del sistema che regola il ricambio, diminuisce le ossidazioni e che quindi si eleva la quantità delle scorie poco solubili, le quali si accumulano nel sangue, aumentando così il pericolo che deriva dalla presenza di questi principî che possono esercitare un'azione relativamente tossica.

2.° *Nel tifo esantematico* da A. Haas. Con risultati soddisfacenti.

3.° *Nella scarlattina.* Friedlander ebbe a lodarsene e può realmente essere efficace innanzi alle iperpiressie che spesso compromettono la vita dei piccoli infermi in questa malattia. Io, però, preferisco, quando sia possibile, anche qui il trattamento idroterapico. È a notarsi poi che la febbre della scarlattina è una delle più resistenti ed io ho abitualmente veduto che l'antipirina non sviluppa in essa quegli effetti potenti che abitualmente in altre malattie suole spiegare. Ed anche Bungeroth nei bambini venne a conclusioni analoghe a queste mie. E questo è un fatto molto importante praticamente, perchè si richiedono dosi spesso assai forti del farmaco per ottenere un'azione che con più sicurezza si può avere dall'idroterapia.

4.° *Nella eresipela, nel morbillo, nel vaiuolo.* In queste malattie esantematiche la resistenza termica è spesso elevata e si richiedono abitualmente forti dosi del farmaco per ottenere qualche effetto. È nel periodo che precede l'eruzione tanto pel vaiuolo come pel morbillo, che la resistenza è maggiore.

5.° *Nella pneumonite acuta.* In questa malattia venne usata ripetutamente da molti osservatori. Non se ne è potuto dedurre influenza alcuna benefica sul decorso del morbo. Anche la sua efficacia contro la febbre pneumonica, è assai minore di quella che si abbia in altra febbre e si richiedono dosi maggiori per avere effetti antipiretici apprezzabili. Qualche, volta però, accadde l'opposto; che, cioè, anche dosi relativamente miti sono state capaci di dar luogo ad ipotermia e collasso. Questo succede in soggetti deboli, poco resistenti ed in condizioni di speciale gravezza. Io, che ho studiato a lungo l'azione di questo farmaco sulla febbre pneumonica, posso dire che in realtà vi esercita un'influenza relativamente meno importante e che, a meno di spingere le dosi ad una misura non permessa, non se ne può trarre vantaggio alcuno. E per conto mio non credo di poter dividere gli entusiasmi di Pribram, di Filehne e di Guttman per l'uso dell'antipirina in questa malattia, uso che credo debba eventualmente riservarsi in quei rarissimi casi nei quali sia urgente combattere una temperatura iperpiretica.

6.° *Nella bronchite acuta,* la cui febbre cede all'antipirina opportunamente somministrata, sebbene raramente possa ritenersene indicato e giustificato l'uso.

7.° *Nella febbre dei tubercolosi.* In questi casi l'antipirina può rendere dei reali servigi, perchè trattandosi di febbri a lunghissima durata e che hanno per conseguenza una marcata alterazione della nutrizione, è utile avere alle mani un mezzo relativamente innocuo per combatterle. In tal guisa si ritarda il depauperamento dell'organismo e si guadagna un tempo talora prezioso, che permette qualche volta lo svolgersi delle fasi del morbo, le quali altrimenti gli infermi non sarebbero riusciti a supe-

rare. In genere tutti i pratici che ne hanno fatto uso, se ne lodano ed alcuni di essi ne sono veramente entusiasti.

Sakrshewski, per esempio, assevera d'aver veduto che col trattamento antipiretico migliora nei tubercolosi lo stato generale e che nei casi in cui la localizzazione non sia troppo estesa, si può avere perfino la guarigione. Rimuovendo col suo mezzo la febbre, si può mantenere la nutrizione, si possono vedere ricuperate le forze progressivamente ed uscire dagli ospedali gli ammalati con miglioramenti marcati. Senza dividere questi troppo esagerati entusiasmi, certo per mia esperienza posso dire che il trattamento dei tubercolosi febbricitanti coll'antipirina è realmente, nella massima parte dei casi, utile. Se, a questo riguardo, si esaminano le molteplici pubblicazioni fatte, si trova un disparato apprezzamento sulla resistenza della febbre nei varî ammalati in cui il farmaco venne usato. Questa disparità di apprezzamenti è più apparente che reale, perchè dipende, non da incostanza di azione del farmaco, *sibbene dalle diverse condizioni di resistenza degli infermi in cui il farmaco è somministrato*. Si comprende perfettamente come debba essere varia la resistenza termica di soggetti ancora in buone condizioni generali e quella di individui già eccessivamente deperiti. Nei tubercolosi che hanno già una marcata tendenza ai sudori, certo l'antipirina può favorirli, renderli più intensi e quindi, indirettamente, essere causa d'indebolimento. Sarà quindi bene a moderarli, somministrare qualche po' di agaricina o di atropina.

Nei casi in cui l'antipirina provochi nausea o vomito, si può esperire la via del retto o quella delle iniezioni ipodermiche, che Sakrschewski ritiene preferibile. In realtà, però, con questi ripieghi non si riesce ad eliminare l'inconveniente; perchè, come già ebbi occasione di notare, la nausea ed il vomito sono fenomeni essenzialmente nervini, non dipendono da azione locale, sibbene da azione generale. È quindi difficile eliminare questi inconvenienti con tali ripieghi e riesce più utile valersi dei correttivi di cui parlerò più innanzi, trattando del modo di usare e di somministrare il farmaco.

Quando si usa l'antipirina contro la febbre dei tubercolosi, non è necessario aver di mira di combatterla sempre e costantemente; basta ad ottenere lo scopo il frenare le elevazioni più moleste e specialmente quelle che hanno luogo nelle ore della giornata dedicate ai pasti e nelle ore dedicate al sonno.

Una speciale avvertenza è necessario avere per i tubercolosi nei quali si abbia un'emottisi in atto o nei quali sia da poco l'emottisi cessata. Gli effetti dilatatori che ha l'antipirina sui vasi, possono in realtà, in tali circostanze, favorire la ricomparsa delle emorragie, determinandosi sotto la sua influenza una nuova congestione polmonare. Bielschowschy ha appunto osservato in un caso questo effetto del farmaco ed io

pure di questa possibilità, per mia esperienza, ho potuto acquistare la convinzione. Questi fatti osservati clinicamente hanno poi la conferma nelle indagini sperimentali. Due miei assistenti, i dottori Sciolla e Trovati, hanno potuto vedere per mezzo delle circolazioni artificiali nei polmoni degli animali, che il sangue addizionato con antipirina portava una dilatazione dei vasi polmonari, mentre che l'ergotina e l'Hamamelis Virginica determinavano in essi una marcata costrizione.

Credo, però, opportuno ricordare che le osservazioni di altri porterebbero a risultati diversi. Così, Byvalkievitch, in 10 casi di emottisi rimasta ribelle ai consueti rimedî, ergotina, atropina, ecc., vide arrestarsi l'emorragia, somministrando internamente l'antipirina.

Lasciando in riserva questi successi ottenuti con la somministrazione interna, credo degni di maggiore considerazione i risultati ottenuti da Olikhow coll'uso dell'antipirina per inalazioni, poichè l'azione emostatica di questo rimedio, topicamente usato, è certo fuori di dubbio.

8.° *Nella gangrena polmonare*, nella quale Pavai la vide attiva.

9.° *Nella difterite* con risultati poco apprezzabili.

10.° *Nello scorbuto* con buon successo.

11.° *Nella poliartrite reumatica.* Coloro che hanno usata l'antipirina in questa infermità, sono tutti concordi nel riconoscere i buoni servigi che può rendere a combattere la febbre. Sono, invece, discordi i giudizî sul valore del farmaco nel combattere i dolori: la maggior parte però, conviene nell'ammettere che i suoi effetti nella poliartrite reumatica non sono decisivi e soltanto temporanei, per cui, malgrado le affermazioni di Golechiewski che la vorrebbe pari al salicilato, io credo che debba ad esso ritenersi inferiore.

12.° *Nella pioemia cronica,* da Hofer con successo.

13.° *Nella febbre intermittente della infezione malarica,* nella quale riesce a troncare e prevenire gli accessi, senza esercitare, però, alcuna azione curativa per cui la sua efficacia non resta punto comparabile a quella del chinino.

14.° *Nella gonorrea.* Alexander curò 3 soggetti con gonorrea coll'antipirina, facendo loro fare iniezioni uretrali 3 volte al giorno con soluzioni di antipirina all'uno per $^0/_0$, senza averne, però, alcun particolare vantaggio.

15.° *Nelle malattie del naso,* come mezzo per arrestare le epistassi, per combattere i catarri dalla mucosa nasale e per combatterne le ulcerazioni.

16.° *Contro le emorragie in genere* usata topicamente. Si sarebbe notata la proprietà, non solo di combattere l'emorragia, ma ancora di favorire lo sviluppo delle granulazioni nei tessuti coi quali arriva a contatto. Questa sua proprietà emostatica venne, come già si è detto più innanzi, utilizzata, per mezzo delle inalazioni, da Olichow nelle emottisi.

17.° *Come anestetico contro il dolore* dovuto anche alle cause più svariate: così lo vediamo usato a combattere i dolori nelle nevralgie, l'emicrania, i dolori dell'endometrite, quelli della tabe dorsale, della gotta, le otalgie, le coliche uterine, tutte le manifestazioni dolorifiche delle isteriche, i dolori negli aneurismatici, quelli dell'angina pectoris (Sée) e perfino i dolori del parto.

La sua efficacia contro tutti i fatti dolorifici è cospicua, talchè da parecchi autori la si ritiene la principale di questo farmaco e si crede che specialmente l'antipirina debba essere quasi esclusivamente destinata appunto contro il fenomeno dolore. La via d'introduzione preferibile per combattere il dolore, è quella ipodermica.

18.° *Nella corea,* nel trattamento della quale diede a Legroux eccellenti risultati, in 6 casi che rapidamente guarirono. Anche parecchi altri osservatori hanno potuto confermare questi benefici effetti ed io pure ne ottenni di analoghi in 3 casi che caddero sotto la mia osservazione.

19.° *Nella epilessia.* Lemoine in questa infermità avrebbe avuti buoni risultati, specialmente in quelle forme in cui gli attacchi sogliono presentarsi colle ricorrenze mestruali.

In questi casi egli somministrava il rimedio nei giorni che precedevano i mestrui, lasciandolo negli intervalli.

Anche quando l'epilessia coincide colla emicrania, l'antipirina darebbe eccellenti risultati. Così pure quando l'epilessia è larvata e prevalgono le lesioni psichiche. Mendel, però, non ebbe nell'epilessia alcun favorevole risultato.

20.° *Come ipnotico.* Venne a tal uopo usata specialmente l'antipirina negli alienati alcoolisti, nei quali si mostrò capace di provocare parecchie ore di sonno tranquillo: meno attivo, invece, venne riscontrata nella semplice demenza e nella demenza senile.

21.° *Nel diabete,* nel quale Gonel ebbe a lodarsene. Gli studî di Lepine che dimostrano l'influenza dell'antipirina nel diminuire il consumo degli idrocarbonati, spiegherebbero in parte questa azione, che, però, ha bisogno di più larga conferma e che, tuttavia, sarebbe temporanea.

22.° *Nella tosse canina.* In questa malattia diede buoni risultati a Windelband, a Demuth ed a Sonnenberg. Anch'io ebbi in alcuni casi di mia esperienza a lodarmene. Il rimedio dev'essere somministrato a dosi refratte 3-4 volte al giorno, proporzionalmente all'età, ma in dosi piuttosto piccole. Anche Loewe, in una recente pubblicazione, ebbe a lodarsene.

23.° *Nel mal di mare.* Ossian-Bonet ne vide eccellenti risultati con dosi di 1,50 in una volta. Già dieci minuti dopo averla presa, notava un rapido attenuarsi di tutti i fenomeni molesti.

24.° *Nell'insolazione,* con soddisfacenti risultati specialmente contro la temperatura elevata che l'accompagna.

Dosaggio clinico e modo d'amministrazione. — Le dosi massime per

gli adulti oscillano da 0,50 a 2,00. Nei bambini ordinariamente se ne dànno dosi corrispondenti 0.05-0,10 per ogni anno di età. È sempre bene cominciare in tutti dalle dosi minori ed andare gradatamente a seconda della tolleranza e degli effetti, a dosi maggiori. La ripetizione delle dosi si fa secondo il bisogno, ordinariamente si possono ripetere nel giro delle 24 ore per 3 volte le dosi massime senza molestia alcuna. Guttman arrivò perfino a dare 9. 50 del rimedio nel periodo delle 24 ore.

L'azione delle dosi riavvicinate si somma e si può per mezzo di esse prolungare di molto l'azione del rimedio. Nella febbre in genere Filehne raccomandava dosi di 2 + 2 + 1 all'intervallo di 1 ora l'una dall'altra negli adulti. È un metodo questo che non credo consigliabile; che può dar luogo appunto a quegli inconvenienti che si vogliono eliminare. È prudente sempre andare cauti e saggiare bene la resistenza termica degli ammalati con dosi progressivamente crescenti, facendo, cioè, la medicazione a ripresa, valendosi solo di quella subentrante, quando si è acquistata una esatta conoscenza del modo con cui l'organismo infermo risente del rimedio.

L'antipirina si può somministrare:

a) Per le vie digerenti in ostia od in soluzione. I veicoli di soluzione usati sono molteplici e tutti rivolti allo scopo di eliminare le molestie della nausea e del vomito. A tal uopo si usarono soluzioni acquose addizionate di Cognac e Marsala, soluzioni vinose con carbonati alcalini, con acque aromatiche, e specialmente con quella di menta, con l'infuso di calamo aromatico, con l'infuso d'arnica.

b) Per clistere. La dose per un clistere è da 1,00-2,00 in poca acqua con qualche goccia di laudano: si possono ripetere 3-4 volte nel periodo delle 24 ore; hanno azione pari a quella che si ha con le stesse dosi amministrate per le vie digerenti.

c) Per iniezione ipodermica. Si fanno a tal uopo soluzioni in acqua distillata, iniettando 0,25-0,50 per volta. L'azione per tal modo è più rapida: secondo taluni osservatori, più marcata. È un fatto che basta metà della dose usata per bocca ad ottenere analoghi effetti e talora più duraturi. Ordinariamente da tutti si conviene che gli accidenti locali sono poco o punto a temersi per questa via. È una via che, però, bisogna riservarla ai casi eccezionali.

d) Per le vie respiratorie, facendo respirare soluzioni di antipirina nebulizzate. Il titolo della soluzione sarebbe il 5 %. Olichon se ne vantaggiò molto nel trattamento della emottisi.

e) In polvere od in soluzione come rimedio topico.

A combattere le conseguenze moleste dell'antipirina, giovano il caffè, la caffeina, l'atropina e le pozioni eccitanti in genere. In caso di collasso possono riuscire assai utili le iniezioni ipodermiche di olio canforato.

L'antipirina si può usare impunemente associata al creosoto, all'io-

doformio, all'arsenico, all'alcool, alla digitale, alla carne cruda ed alla polvere di carne. La cocaina ne può attenuare gli effetti molesti, mentre ne rinvigorisce l'azione anestetica. Si può usare utilmente associata alla morfina e l'azione dei due farmaci si somma.

Controindicazioni. È bene evitare l' uso dell' antipirina quando esistano complicazioni renali. È pure consigliato di astenersene nell' angina pectoris, sebbene in realtà la innocuità del rimedio sul miocardio non giustifichi questa esagerata controindicazione.

Bibliografia. — L. Knorr, *Einwirkung von Acetessigestera uf Hydrazine, Chinizinderivate*, Berichte der Deut. Chem. Gesell. XVIII, p. 546. — Idem, *Ueber die constitutions der Chinizinderivate*, Berichte XVII, 2031, 1884. — L. Knorr, *Pharm. Centhralhalle*, p. 196, 1887. — F. Coppola, *Sull'azione fisiologica dell'antipirina*, Palermo 1884 e Ann. di Chimica med. e farmac. 1885. — F. Durante, *Ricerche sul potere antisettico dell'antipirina*, Il Morgagni, pag. 301, 1888. — A. Mosella, *Contributo allo studio delle vie di assorbimento e di eliminazione dell'antipirina*, Gaz. degli Osped., N.° 73, pag. 579, 1887. — Carl Umbach, *Arch. für exp. Path. und Pharmak.* Bd. XXI, pag. 161, 1886. — P. E. Livierato, *Modo di comportarsi del ricambio materiale sotto l'azione di diverse sostanze antipiretiche*, Rivista clinica, pag. 748, 1885. — Ballacey, *Étude sur l'antipyrine*, Montpellier, 1885. — Bettelheim, *Zur Kenntniss des Antipyrins*, Wien. med. Jahrb. 1885. — H. G. Beyer, *The influence of Kairin, thallin. hydrochinon, resorcin and antipyrin on the heart and blood. vessels.* Amer. Journ. of the med. sci. pag. 369, 1886. — Nencki, *Recherches expérimentales concernent l'influence de l'antipyrine sur les échanges nutritifs.* Przeglad Jckarski, 1885. — Gaule, *Einwirkung des Antipyrins*, Corr. Bl. f. schw. Aerzte, 1886. — Filehne, *Antipirin ein neues antipireticum*, Zeits. f. Klin. med. VII, 6. — P. Guttmann, *Ueber die Wirkung des Antipirins*, Berl. Klin. Woch. 1884, N.° 20 und Deutsche med. Wochens. 1884, N.° 31 — H. Falkenheim, *Zur Wirkung des antipyrins.* Berl. Klinische Wochens. 1884, N.° 24. — Alexander, *Ueber das Antipyrin. und seine Wirkung bei fieberhaften Krankeiten.* Nach einem am. 23 Mai, 1884, *in der Med. Section der schlesischen Gesellschaft. fur vaterländische Cultur zu Breslaw gehaltenen Vortrage.* Breslauer ärztliche Zeitschrift. N.° 11. — Idem, *Zweiter Bericht. uber die Wirkungen u. Nebenwirkungen des antipyrins*, Breslauer artzliche Zeitschrift. 1885 N.° 14. — G. Cattani, *Antipirina e antipiresi*, Milano, 1886. — P. Pellicani, *Contribuzioni alla farmacologia del gruppo della chinolina*, Archivio per le Scienze mediche, Vol. IX, N.° 1. — Franz Tuczek, *Schwere Antipyrinvergiftung bei einem kinde (Antipyrinepilessie)*, Berliner Klinische Wochens. 1889, N.° 17. — R. Lepine, *De l'action de quelques antipyretiques sur la consommation des substances hydrocarbonées*, Archives de Médicine expérimentale et d' Anatomie pathologique. — Cahn, *Antipyrin u. Antipyrinexanthem*, Berl. Klin. Wochens. 1884, N.° 36. — Maragliano, *L' antipirina nuovo antipiretico*, Gazz. d. Osp. 1884, N.° 72. Centralbl. f. Klin. Med. 1884 N.° 32. — R. Demure, *Physiologische und therapeutische Beiträge zur Kenntnif der Antipyrins.* Fortschritte der Medicin 1884, Bd, II, N.° 20 u. 21. — v. Hoffer, *Ueber den Werth des Antyprin als Antipyreticum*, Wiener med. Wochens. 1884 N.° 47. — A. Sassetzky, *Petersburger med. Wochens.* 1884, N.° f. I, pag. 43. — Argutinsky, *Petersburger Med. Wochens.* 1884, N. f. I, pag. 52. — H. Huchard, *Recherches thérapeutiques sur un nouvel antipyretique, l'antipyrine*, Union médicale, N.° 169, 172, pag. 901, 937 Schmidt's Jahrb. — Sara Welt, *Klinische Beobachtungen uber die antifebrile Wirkung des Antipyrin und Thallin nebst Bemerkungen uber individuelle Antipyrese*, Deutsches Archiv. fur Klinische Medicin Bd. XXXVIII, Heft 1 u. 2, pag. 81. — Carl Engel, *Ueber die antifebrile und antipyretische Wirkung*

des Antipyrin. Inaugural. Dissertation. Würzburg, 1885. — C. Salvrshewski, *Ueber Antipyrin überhaupt und über längeren Gebrauch desselben bei Schwindsüchtigen.* Petersburger med. Wochens. 1887, I, Centralbl. f. Therapie 1885 H. IV. — Windelband, *Antipyrin als Ersatz fur Chinin beim Keuchhusten.* Allgemeine med. Centralzeitung, 1887, I. — Sonnenberger, *Ueber Pathogenese und Therapie des Keuchhustens, sowie uber eine neue Behamdlungsweise desselben.* Deutsche med, Wochens. 1887, 14. — V. Geuser, *Zur Phatologie und Therapie des Keuchhustens.* Vortrag. gehalten in der k. k Gesellschaft der Aertzte, 6 April 1888. — A. Robin, *L'antipiryne, son action sur la nutrition, ses médications générales* (Acad. de méd.) Sem. méd. 7 Dec. 1887. — Lepine, *Sur le traitement de la fievre typhoide,* Sem. méd., 21 Dec. 1887. — Olichow, *Antipyrin in Sunsteake,* Brit. med. Journ. 1887. — Sawadowski, *Zur frage über die Localisation der Wärmereguilrenden Centren im Gehirne und über die Wirkung des Antipyrins auf den Thierkörper.* Centralbl. fur med. Wissenschaft. — Julius Friedländer, *Antipyrin in der Kinderpraxis.* Therapeutische Monatschefte, 1887, Heft. 8. — Paul Guttmann, *Zwei Beobachtungen über Nebenwirkungen des Antipyrin.* Therap. Montshefte 1887 H. 6. — Hays, *Unangenehme Erscheinungen nach einer subcutanen Antipyriniectjection.* Therap. Monat. 1887, H. I. — W. Lilienfeld, *Antipyrin gegen Chorea.* Therap. Monat. 1888 H. 7. — Bernheim u. Simon, *Ueber die Anwendung des Antipyrin bei Gelenkrheumatismus.* Rev. générale de Clin. et de Therap. 1887, N.° 25, Centralbl. fur die gesammte Thérapie 1887, Heft XII. — Sawadowski, Centralblatt für Med. Viss. 1888, N. 8, 9, 10.

Formola 1. — Calamo aromatico 10.00
Fa infuso a caldo a colatura di 200.00

Aggiungi:

Antipirina 4.00-6.00-8.00

Secondo i casi.

Cattani.

Formola 2. — Fiori d'arnica montana . . . 5.00
Fa infuso a caldo a colatura di 100.00

Aggiungi:

Antipirina 4.00-6.00-8.00

Secondo i casi.

Cattani.

Formola 3. — Antipirina 1.00
Vino
Acqua stillata aña 25.00
Sciroppo di corteccia d'arancio. 50.00

Un cucchiaio da zuppa agli adulti ed uno da caffè ai bambini, ogni ora, nella tosse canina.

Windelbaud.

Formola 4. — Antipirina 2.00
Acqua di fonte 60.00
Laudano liquido del Sidenam goc. 5

Per clistere.

Formola 5. — Antipirina 2.00
Acqua stillata. 4.00
Per iniezioni ipodermiche. Una siringa per volta.

Formola 6. — Antipirina 5.00
Acqua 100.00
Da usarsi per nebulizzazione in una seduta con nebulizzatore a vapore.

Formola 7. — Antipirina 0.40
Idroclorato di cocaina. . . . 0.04
Acqua stillata. 1.00
Per iniezioni nelle gengive 10 minuti prima dell'estrazione del dente.

Formola 8. — Antipirina 0.40
Burro di cacao 1.60
Per un suppositorio contro le emorroidi.

Martin.

XXI.

CASCARA SAGRADA

del dott. Vittorio Martini assistente alla clinica terapeutica di Siena.

Furono Bundy e Pearse fra i primi (1878) in America a segnalare l'azione lassativa della *Cascara sagrada* : dopo di loro, Flechter Horne d'Ary, Henry, Fussel, Farlow, Minot, Putnam, Goodwin ecc. in America, W, Craig, Landowski, Eymeri, Dujardin-Beaumetz, Senator, Thompson, Massini, Paris, Bufalini e, recentemente, Greene, in Europa, si occuparono di determinare il valore del nuovo farmaco quale lassativo in confronto degli altri lassativi comunemente in uso.

La *Cascara sagrada* non è che la corteccia del *Rhamnus purshiana* (De Candolle), arbusto della famiglia delle Rhamnacee, tribù delle Rhamnee, che cresce sulle coste americane dell'Oceano Pacifico: tale arbusto è pure conosciuto col nome di *Rhamnus alnifolius* (Pursh), di *Frangula purshiana* (Cooper); il denominativo di *purshiana* vennele applicato in onore del botanico prussiano Federico Pursh, che descrisse per il primo la pianta nel 1814. La *Cascara sagrada* non ha che fare colla *Cascara amarga* o *scorza amara,* conosciuta anche col nome di *scorza d'Honduras.*

La scorza si ha in frammenti di forma e dimensioni variabili , secondo l' età e la parte del vegetale dalla quale si distacca. Analizzata per la prima volta da Prescott nel 1879, fu trovata contenere le seguenti sostanze: tannino, acidi ossalico e malico, amido, un olio fisso, un olio volatile, un corpo particolare cristallizzato in piramidi bianche e tre resine diverse: una bruna, di sapore amaro, che si colora in rosso-porpora colla potassa caustica; una rossa, insipida, che sotto l'azione della potassa prende un colore bruno; ed una, infine, giallo-chiara, pure insipida, che per l'acido solforico assume un colore rosso-oscuro. Queste diverse resine, che rappresentano il 10 $^0/_0$ del peso totale della scorza (W. Craig), sono più o meno solubili nell'alcool, nell'etere, nel cloroformio e nel solfuro di carbonio.

Limousin, che analizzò pure questa corteccia, crede le resine sopra ricordate derivati dell'acido crisofanico non indicato da Prescott, e da lui trovato in notevole quantità.

La corteccia del *Rhamnus purshiana*, al pari di altre parti di svariate specie di *rhamnus* europei, quali il *R. cathartica*, il *R. frangula* il *R. alaternus*, il *R. saxatilis*, il *R. infectorius*, il *R. alpinus*, il *R. pumilus* ecc., gode di proprietà lassative dovute alle resine che contiene,

o, meglio, a qualche corpo, parte integrante delle resine stesse, e che ha, probabilmente, molti punti di contatto colla *rhamno-cathartina* (Winkler), che costituisce il principio attivo dei frutti del *Rhamnus cathartica* (1).

Dujardin-Beaumetz, nella cui clinica il medicamento è stato studiato a lungo e accuratamente, crede, senza dividere, però, l'entusiasmo dei medici americani, che la *Cascara sagrada* debba occupare in terapia un posto fra il rabarbaro e la podofillina.

La tintura e l'estratto fluido di *Cascara sagrada*, che costituiscono le preparazioni liquide più in uso, applicati sulla pelle o sulle mucose, non inducono fenomeni notevoli: l'estratto fluido solamente si fa rimarcare per il cattivo odore e sapore, dovuti all'azione di un fermento su di un glucoside contenuto nella corteccia, il quale si sdoppia in glucosio e in un acido vegetale. Questi, alla loro volta, vanno soggetti ad ulteriore decomposizione nel processo di fabbricazione (Greene).

M. Tschelzoff, nel laboratorio annesso alla clinica di Botkin a Pietroburgo, controllò con numerosi sperimenti sugli animali le azioni stomachica, colagoga e catartica, riconosciute dai medici americani alla *Cascara sagrada*, e venne alle seguenti conclusioni. Il medicamento somministrato per uso interno, a dose moderata, porta una ipersecrezione del succo gastrico, della bile e del succo pancreatico; rimane invariata la secrezione salivare.

A forti dosi, si ottengono rapide e violente evacuazioni ventrali. Non rimane influenzata la pressione sanguigna. Per iniezioni intravenose, sotto forma di estratto fluido, induce fenomeni gravi, consistenti in forte prostrazione e in abbassamento subitaneo della pressione sanguigna, il tutto seguito, talora, da rapida morte. Ciò deve attribuirsi, indubitamente, a obliterazione dei vasi cardiaci per piccoli coaguli dovuti alla introduzione della cascara nel sangue. Tali fenomeni non si hanno amministrando la *Cascara sagrada* per via sottocutanea.

La *Cascara sagrada* nell'uomo, data per uso interno, a dose moderata, variabile secondo il preparato, sia sotto forma di polvere, che di estratto secco o fluido, sia, infine, sotto forma di tintura alcoolica e di elixir, porta una o più evacuazioni normali, poltacee, raramente liquide: quest'azione lassativa si produce, per solito, senza disturbi gastro-intestinali, consistenti in vomito, coliche, meteorismo, diarrea. Spingendo alquanto le dosi, si hanno effetti addirittura purgativi. L'azione lassativa si ottiene,

(1) Ultimamente Schwabe ha estratta dalla *cascara sagrada* l'*emodina* (triossimetilantrachinone) $E^5 H^{10} O^5$, quale trovasi nel rabarbaro, ed opina che il composto giallo-arancio, cristallizzato, che fu isolato anteriormente da Wenzel, sia stato considerato a torto come un glucoside, tutte le proprietà essendo concordanti con quelle dell'emodina (*Archiv. di Pharm.*, Band. 226, S. 569, 1888).

generalmente, in capo a 5 o 6 ore, adoprando della polvere 2 o 3 prese di 25 centigr. ciascuna, dell'estratto fluido da 5 a 25 gocce in un po' di sciroppo, 3 o 4 volte al giorno, a seconda del bisogno, della tintura alcoolica poi in dosi maggiori. Per regolarizzare, in casi di costipazione, le evacuazioni ventrali, è necessario continuare la cura quotidianamente, anche per 15 e più giorni. In seguito si può amministrare il medicamento di 2 in 2 giorni, diminuendo via via le dosi, finchè le evacuazioni si compiano normalmente.

La *Cascara sagrada*, al pari della sena, del rabarbaro, della podofillina ecc., determina l'azione lassativa per *eccitamento dei ganglii motori dell'intestino*, dai quali dipendono i movimenti peristaltici, e non già irritando più o meno violentemente, come fanno l'olio di ricino, il crotontiglio, ecc., la muccosa intestinale, donde l'iperattività della peristalsi. Nell'uomo, come negli altri animali, si ottengono pure, a dosi modiche, le azioni stomachica e colagoga.

Dopo i risultati strepitosi ottenuti da Bundy, Pearse e da altri medici americani con la *Cascara sagrada* contro la costipazione ventrale abituale, Landowski fu il primo a introdurne e diffonderne l'uso in Francia.

Dietro numerose ricerche eseguite nella clinica di Dujardin-Beaumetz, venne alle seguenti conclusioni. La medicina purga facilmente, per solito senza provocare coliche, e in dose relativamente piccola; non porta anoressia, eccita, anzi, l'appetito. In capo a 10 o 15 giorni può sospendersene l'amministrazione, senza che la costipazione ordinariamente ricomparisca; in caso contrario, si dà la medicina ancora per 3 o 4 giorni. È particolarmente utile in casi di atonia intestinale.

Eymeri, che la sperimentò pure nella clinica di Dujardin-Beaumetz, venne ad identiche conclusioni. Trovò in modo particolare utile la polvere di corteccia, in dosi di 25 centigr. ciascuna, da 1 a 3 al giorno: ebbe pure a lodarsi dell'estratto fluido con alcool e glicerina, nella quantità di 30-40 gocce. Una cucchiaiata da caffè di questo estratto in due ammalati dell'ospedale Cochin, produsse gravi coliche.

Secondo H. Senator, la *Cascara sagrada* è un lassativo sicuro senza essere irritante, e le spetta di diritto un posto fra la sena e il rabarbaro. La tintura può prescriversi agli adulti alla dose di $^1/_2$ cucchiaio da the, o, se si vuole un'azione più rapida ed energica, anche nella quantità di 2 o 3 cucchiai al giorno.

R. Massini adoprò pure con successo nelle costipazioni abituali l'estratto fluido in acqua zuccherata alla dose di 20 gocce, 3 volte al giorno.

R. d'Ary non ha avuto alcun resultato dall'impiego dell'estratto di *Cascara sagrada* solo, ma unendolo a dell'estratto di noce vomica e di belladonna.

Paris usò felicemente la *Cascara sagrada* nelle costipazioni ventrali,

in specie delle clorotiche, nelle quali venivano contemporaneamente a regolarsi, in modo secondario, le mestruazioni.

R. S. Henry si servì di una specie di cordiale di *Cascara*, preparato da Parke, Davis e Co., come veicolo della chinina.

Thompson in oltre 300 casi adoprò con buon successo l'estratto fluido di *Cascara sagrada*.

M. H. Fussel in 50 casi ha avuto 43 resultati favorevoli e 7 negativi. Gli effetti migliori furono ottenuti nella stitichezza cronica, specie dei vecchi; a nessun miglioramento approdarono le forme acute. Venne amministrato l'estratto fluido alla dose di 20 gocce, 3 volte al giorno, e l'estratto secco in pillole dai 15 ai 25 centigrammi, 3 o 4 al giorno.

John W. Farlow, in una riunione della Suffolk District Medical Society, disse meraviglie dell'impiego della *Cascara sagrada*, sia sotto forma di estratto fluido che di estratto secco, in casi di stitichezza cronica, specialmente in quelli nei quali coesisteva debolezza degli organi digestivi, e la proclamò superiore al rabarbaro, alla sena, all'aloe e a tutti gli altri lassativi. Come lassativo la trovò pure utilissima in casi di *emorroidi*, di *ragadi all'ano*, *durante la gravidanza* e nel *post-partum*. Minot nella stessa riunione confermò i resultati di Farlow, aggiungendo che la quantità del preparato di *Cascara sagrada* da amministrarsi nei singoli casi, oscilla fra limiti molto vasti. C. P. Putnam disse che nei pochi casi nei quali adoprò l'estratto fluido di *Cascara sagrada*, ebbe effetti incerti e variabili.

Tschelzow, in seguito a molteplici osservazioni, concluse che la *Cascara sagrada* non reca alcun vantaggio, quando si voglia avere rapidamente un'azione catartica, e che somministrata per iniezioni sottocutanee non provoca alcuna evacuazione alvina.

G. Bufalini, nella clinica terapeutica di Siena, adoprando l'estratto secco di *Cascara sagrada* (Merck) in molti casi di costipazione ventrale, parte dei quali dovuti a difetto di secrezione, e parte a diminuzione o paresi della contrattilità intestinale, è venuto alla seguente conclusione «... l'estratto secco di *Cascara sagrada* purga leggermente, somministrato anche a grosse dosi, e non offre reali vantaggi sul trattamento della constipazione ventrale, specialmente in quella dovuta a paresi della contrattilità intestinale ». Perciò, secondo l'A., non può sostituire efficacemente gli altri mezzi curativi già in uso contro tal disturbo. Nella stessa clinica terapeutica, durante lo scorso anno, furono impiegati su vasta scala anche l'estratto fluido e la tintura di *Cascara sagrada* della fabbrica Merck a grosse dosi (5-10 cc. al giorno), ottenendosi gli stessi resultati che per l'estratto secco.

Goodwin ha usato con successo in 30 casi di *reumatismo muscolare* e *articolare* l'estratto fluido di *Cascara sagrada*, ed ha ottenuto in breve tempo la cessazione dei dolori.

Ultimamente il Dr. G. E. I. Greene condanna l'uso del comune estratto fluido di *Cascara sagrada*, che porta vomiti e forti dolori al ventre, come potè egli stesso osservare in 3 suoi ammalati sofferenti di costipazione ventrale, ai quali aveva somministrato l'estratto in parola dalle 15 alle 30 goccie. Consiglia, invece, una modificazione di questo estratto eseguita dai sigg. Parke Davis and Co., of Detroit, U. S. A., i quali hanno potuto, mediante adatto trattamento, sottrargli anche lo sgradevole sapore amaro, impedendo la fermentazione, più sopra ricordata, che ne è causa. Questa speciale preparazione va sotto il nome di « *the formula for 1887* », e trovasi pure in Londra presso i sigg. Burgoyne and Co. 16 Coleman Street.

Le preparazioni di *Cascara sagrada* che sogliono amministrarsi sono: la polvere della scorza, l'estratto fluido, l'estratto secco, la tintura alcoolica e l'elixir.

1.° La *polvere della corteccia* si da in presine o in pillole, alla dose di grm. 0.25 ciascuna, da 1 a 3 al giorno, a seconda del bisogno.

2.° L'*estratto fluido*, colla modificazione portatavi da Parke e Davis, è la migliore preparazione e si prescrive:

Estratto fluido di cascara . . . grm. 8
Sciroppo semplice » 30

3 o 4 cucchiai da caffè al giorno oppure, secondo Bundy:

Estratto fluido di cascara . . .
Acqua
Sciroppo semplice anagrm. 30

1 o 2 cucchiai da caffè.

3.° L'*estratto secco* si da in pillole di 15 a 25 centigrm. ciascuna, 3 o 4 cucchiai al giorno.

4.° La *tintura* di cascara si prescrive alla dose di $^1/_2$ cucchiajo da the, e anche di 2 o 3, se si vuole una azione più rapida ed energica (H. Senator).

Formula usata nella clinica terapeutica di Siena:

Tintura di cascara sagrada (Merck) cc. 5-10
Acqua comune grm. 80
Sciroppo di cedro » 20

M. da prendersi in una volta al mattino.

Nel *Formulaire annuel des nouveaux remèdes* di Bardet ed Egasse, per l'anno 1887, si trovano indicate le due seguenti formule:

Pozione stomachica e lassativa.

Tintura di noce vomica 2 grm.
Estratto fluido di cascara . . . 20 »
Sciroppo semplice 15 »
Acqua di lauro-ceraso 15 »
Acqua stillata 100 »

3 o 4 cucchiai da caffè al giorno.

Elixir.

Polvere di cascara	90 grm.
Glicerina	90 »
Essenza d'arancio	6 goccie
» di cannella	2 »
Alcool ed acqua	q. s.

V. Martini.

Bibliografia. — W. Craig, *Nota sulla corteccia del Rhamnus purshiana nella cura della costipazione abituale*. Edin. med. journal., p. 1115, giugno 1884. — Landowski, *La Cascara sagrada*. Union méd., 1885. — Eymeri, *La Cascara sagrada (Rhamnus purshiana)*. Thèse de Paris, 1884, e Bull. gén. de Thérap., 30 giugno, p. 534, 1885. — H. Senator, *Sopra alcuni nuovi medicamenti*. Berliner Klin. Wochens., N.° 1, pag. 5, gennaio 1885. — R. Massini, *Nuovi medicamenti*. Correspondenz Blatt für Schweizer Aerzte, N.° 16, p. 385, 15 agosto 1885. — D'Ary Ralph, *La Cascara nella costipazione funzionale cronica*. Therap. Gaz., 15 settembre, pag. 595, 1885. — M. Tschelzoff, *Dell'influenza della Cascara sagrada sulla secrezione dei succhi digestivi*. Dal Laboratorio clinico di Botkin (Pietroburgo). Centralblatt für die med. Wissens., N.° 17, p. 289, 1885 — Paris, *La Cascara sagrada nelle costipazioni*. Rév. méd. de la Suisse rom. N.° 7, p. 438, 1886. — Henry, *Nota sul cordiale di Cascara come semplice ed utile veicolo lassativo*. Philad. med. and surg. Reports, 23 ottobre, p. 517, 1886. Fussel, *Resultati dell'uso della Cascara sagrada in cinquanta casi*. Therap. Gaz., 16 maggio 1887, p. 299-301. — Farlow, Putnam, Minot, *Meeting of the Suffolk District Medical Society*. Dalla Therap. Gaz., 15 decembre 1887, pag. 835-836. — G. Bufalini, *Sull'uso terapeutico della Cascara sagrada*. Boll. della Soc. tra i cultori delle sc. med., anno V, N.° 5, e Terapia moderna, aprile 1887. — Greene, *Nota su alcuni svantaggi della Cascara sagrada*. The Practitioner, giugno 1888.

XXII.

ETERE NITROSO ETILDIMETILCARBINOLICO
($C^5 H^{11} NO^2$)
NITRITO AMILICO TERZIARIO (ETERE BERTONI (1))

Prof. C. Raimondi della R.ª Università di Siena.

Al nitrito d'amile fin qui usato in terapeutica per scopi determinati, che non è qui il luogo di ripetere, si raccomanda come buon surrogato questo nuovo nitrito ottenuto dal Bertoni col processo per doppia decomposizione dall'idrato d'amilene o pseudoamilàlcool, etildimetilcarbinolo, alcool amilico terziario (2).

Chimica — L'etere nitroso etildimetilcarbinolico o nitrato amilico terziario, che per brevità chiameremo etere del Bertoni, ha per formula

$$\begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ C = \begin{matrix} C'H^3 \\ O-NO \end{matrix} \Big\} = C^5 H' NO^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^3 \end{array}$$

È un liquido di color ambra, di grato odore, più leggero dell'acqua e pressochè insolubile in essa, solubilissimo nell'alcool, dal quale deriva e negli altri alcool (producendo col metilico e l'etilico una viva reazione di doppia decomposizione), solubile anche nella glicerina anche se diluita nell'acqua nell'etere, ligroina, benzina, cloroformio, solfuro di carbonio, benzolo ecc. Bolle a 92^0 93 C ed a 0^0 il suo peso specifico è di 0,9033.

A contatto dell'acqua l'etere Bertoni col tempo scomponesi in alcool amilico terziario che si discioglie e vapori nitrosi.

Per azione del calore si scompone parzialmente in amilene e vapori nitrici.

Nell'acido acetico glaciale ed a freddo si scioglie completamente, senza dar luogo ad alcuna decomposizione, che, però, avviene se si scaldi il miscuglio.

Aggiungendo all'etere B. dell'acido solforico concentrato a freddo,

(1) In onore del suo scopritore (Dr. Giacomo Bertoni di Pavia) e per brevità volle cos denominarlo il Prof. A. Riva, che per primo lo fece studiare nella Clinica medica propedeutica di Pavia da suoi assistenti Dr. S. Balp. e C. Broglio.

(2) Oggidì introdotto pur esso nell'arsenale farmaceutico per la sua virtù ipnotica, fatta conoscere dal V. Mehring per primo e confermata da molti sperimentatori.

cautamente versandolo va al fondo, senza produrre alterazione, ma basta una leggiera concussione per determinare una scomposizione dell'etere predetto.

Il solfuro d'ammonio ed il gas acido solfidrico si comportano con l'etere Bertoni analogamente agli altri nitriti alcoolici, riducendo l'etere etildimetilcarbinolico con deposito di solfo. Le soluzioni di potassa e di soda caustica col tempo e rapidamente coll'intervento del calore si trasformano in nitriti alcalini, ripristinando l'alcool.

Dall'insieme di queste proprietà, si può affermare che l'etere descritto è realmente il nitrito dell'alcool amilico terziario.

Preparazione. — Al comune e fin qui adoperato nitrito d'amile (che almeno, per quanto riguarda la medicina, è una sostanza infida, varia, instabile, e d'azione non sempre uguale, poco durevole e non scevra di pericolo, perchè non è un corpo ben definito, ma una miscela di prodotti varii con varia proporzione di nitrito dell' alcool amilico attivo (1) ($C_5 H_{11} — O —N O$),), il prof. Bertoni volle sostituire un nitrito amilico terziario che per la composizione ben definita e poco alterabile non avesse gli inconvenienti dell'antico farmaco ed alle virtù di questo altri pregi aggiungesse. In appoggio ai necessarii rapporti di formula chimica e natura d'azione fisiologica, la scelta per la preparazione del nuovo nitrito amilico cadde sull'etildimetilcarbinolo o pseudoamilalcool (come quello fra i 7 alcool amilici già noti degli otto che la teoria ammette dai tre pentani isomeri) che mostrava i requisiti per essere trasformato nel corrispondente etere nitroso (2).

(1) Si trovano più o meno rilevanti quantità di nitrito dell'alcool isoamilico, più fuselöl, aldeidi, alcool e nitriti estranei, acidi ed eteri valerianici, acido prussico, nitrato d'amile, acqua. In media tali prodotti oscillano intorno al 50 %, ma trovaronsi dei campioni inquinati ai 94 %; il più puro nitrito d'amile delle migliori fabbriche non ha mai meno del 15 p % di materie estranee. Ed invero se nell'alcool amilico di miglior qualità trovasi ancora il 4-5 p. % di piridina (Haitinger, Guareschi e Mosso), il fuselöl, che è l'alcool più comunemente usato per la preparazione del nitrito d'amile, contiene una parte d'alcool amilico attivo, più alcool soamilico, butilico, propilico, ecc.

Il Bertoni nel 1885 trovò il modo di applicare il metodo per doppia decomposizione alla fabbricazione estemporanea, ad usum dei farmacisti, di nitrito d'amile più puro dell'ordinario; ma anche questo è una sostanza infida, alterabile. E l'entusiasmo col quale il nitrito d'amile era stato accolto e sperimentato dai fisiologi e dai medici, si è di molto intiepidito in questi ultimi anni: e se ancora non si può dire abbandonato, sono giustificati, però, gli sforzi fatti per ricercare un surrogato.

(2) I composti del gruppo amilico è noto che godono, in confronto di quelli dei gruppi omologhi inferiori e superiori, d'una azione fisioterapeutica più potente e caratteristica.

Così l'etildimetilcarbinolo o pseudoamilalcool $(CH_3)2\ C\ (C_2H_5)\ .\ OH = CH_3 — \overset{\displaystyle CH_3 \atop |}{\underset{\displaystyle | \atop {\displaystyle CH_2 \atop {| \atop CH_3}}}{C}}\ .\ OH$

per l'odore suo canforico non ingrato, con sapore fresco di menta piperita e che dà vapori non stupefacenti, avendo un punto d'ebollizione di 30°,C. più basso di quello dell'ordinario alcool amilico, per la maggiore solubilità, e la facile scomponibilità in acqua ed amilene, per l'azione di quest'ultimo sul sangue, per il potere ipnotico senza che abbassi la pressione sanguigna, ma sopratutto per la sua caratteristica di alcool terziario per cui non trasformasi nè in aldeide, nè in acido valerianico, per tutto questo insieme di proprietà speciali influenti per una minore tossicità e per una azione distinta da quella degli altri alcool isomeri ed omologhi, riuscì preferibile per lo scopo predetto di trasformazione nel corrispondente nitrito.

Per ottenerlo puro ed agevolmente col processo per doppia decomposizione, da Bertoni si impiega del dimetilcarbinolo della D.ª Kahlbaun prep. col metodo di Wyschnogradsky, rettificato mediante digestione e distillazione su barite anidra, raccogliendo a porzione bollente fra 102-103 C. Come sostanza eterificante, serve il trinitrito di glicerina puro e secco.

Calcolando che una molecola di quest'ultimo può trasformare in etere nitroso tre molecole di alcool amilico terziario, il B. fa il miscuglio di trinitro di glicerina e dimetilcarbinolo alla temperatura ordinaria entro cilindro di vetro a tappo smerigliato. Dopo aver agitato il tutto, introduce nel cilindro dei pezzettini di ghiaccio per favorire la separazione del nuovo prodotto.

La miscela abbandonata a sè separasi in due strati distinti, il superiore etereo gialognolo mobile, l'inferiore incoloro (costituito dalla soluzione acquosa di glicerina rigenerata, dai prodotti di scomposizione del trinitrito e dell'alcool amilico terziario sfuggito alla reazione). Mediante imbuto a rubinetto separa l'etere nitroso galleggiante, il quale poi trattato con soluzione molto diluita di carbonato sodico, indi ripetutamente lavato con acqua e lasciato in contatto per qualche giorno su nitrato di calcio anidro, fa rettificare colla distillazione. In principio si appalesano vapori rutilanti, ma a 92°-93° passa la maggior parte dell'etere nitroso dell'alcool amilico terziario.

Con questo processo il Bertoni ottiene il 46 % circa del dato in teoria, dovendosi ascrivere la perdita al fatto che l'etere è in piccola parte solubile nell'acqua, massime in presenza dell'alcool dal quale deriva ed anche per essere solubile nella glicerina.

Per accertarsi della bontà del prodotto così ottenuto, il Bertoni preparò dell'altro etere nitroso etildimetilcarbinolico con l'altro metodo (a caldo), distillando, cioè, insieme quantità proporzionali di trinitrito di glicerina e d'alcool amilico terziario e raccogliendo ciò che passa tra 90° e 100°. Questo prodotto lavato con acqua debolmente alcalina, indi essiccato su nitrato di calcio e ridistillato, fornì un liquido etereo che possedeva le identiche qualità di quello ottenuto col metodo a freddo suddescritto.

Conservazione. — L'etere nitroso etildimetilcarbinolico del Bertoni, in confronto del nitrito d'amile ordinario (1), è pochissimo alterabile. Uno dei campioni adoperati da Balp e Broglio era stato più di un anno in laboratorio esposto alla luce e cionondimeno era attivissimo.

Per una lunga conservazione, è necessario rettificare bene l'alcool che s'impiega per la sua fabbricazione.

È un vero pregiudizio, dice il Bertoni, l'attribuire al sale di Seigrette la facoltà di mantenere inalterati i nitriti alcoolici; solo fino ad un certo punto esso può giovare nel ritardare la loro scomposizione. Non è tanto l'acidità, ma bensì la presenza di una piccola quantità di acqua la causa della loro alterazione. Lasciando oramai da parte i nitriti alcoolici comuni, cioè quegli degli alcool primarj e secondarj (condannati oggidì a cedere per sempre il loro posto secolare all'etere in discorso) che si alterano inevitabilmente e spontaneamente qualunque siano le cure per conservarli, ma anche lo stesso nitrito dell'etildimetilcarbinolo, ossia l'etere nitroso dell'alcool amilico terziario, benchè grazie alla sua costituzione non possa subire, come i suoi isomeri , delle intestine reazioni e perciò si mantenga inalterato per lungo tempo, pure, se non si ha riguardo di mantenerlo ben anidro, esso, per il fatto d'essere un etere composto, in presenza d'una

(1) Kekule ha dimostrato che le inquinazioni del nitrito d'amile comune dipendono, oltrechè dal materiale e processo di preparazione, anche da svolgimento spontaneo in seno al predetto nitrito in presenza d' aria e di luce di prodotti di riduzione dell' acido nitrico reazioni secondarie che una volta iniziate proseguono incessantemente.

traccia di acqua, comincia a scindersi in alcool amilico terziario ed acido nitroso, il quale scomponendosi in acqua e vapori nitroso-nitrici, che vi si disciolgono (non potendo agire come ossidanti), gli impartono col tempo un colore che varia dal verde erba all'azzurro, a seconda dello stadio della scomposizione.

Questa proprietà è preziosa, poichè non è comune agli altri eteri nitrosi ordinarj (eccetto i glicolici), i quali scompongonsi senza colorarsi (i gas nitrosi agendo come ossidanti scompaiono mano mano che si ingenerano), e perciò la colorazione verde servirà quindi ai medici ed ai farmacisti come carattere per distinguere l'etere nitroso etildimetilcarbinolico alterato. Quando è puro deve avere e conservare il suo color ambra.

Si riesce facilmente a mantenerlo sempre allo stato puro, quando si abbia l'avvertenza di conservarlo in vasi a smeriglio, in presenza di un po' di nitrato di calcio anidro. Specialmente questa precauzione è necessario venga osservata dal farmacista; giacchè, nell'esercizio suo, col continuo aprire della boccia che contiene l'etere nitroso, il vapore acqueo atmosferico, massime nella stagione invernale, tappezzandosi sulle pareti interne del vaso, finirebbe coll'alterarlo.

Con queste norme il Bertoni ha potuto conservare il detto etere sì da presentare i caratteri proprii fisici, chimici e fisiologici anche un anno e più della sua preparazione.

Fisio-farmacologia. — Le prime indagini sul modo d'azione dell'etere nitroso etildimetilcarbinolico, vennero istituite dallo stesso preparatore prof. Bertoni con il dott. R. Fusari. L'iniezione dell'etere nella quantità di $^1/_{10}$ di CC. nel peritoneo di una rana, produsse paralisi e la morte dopo 20': il sangue reso scuro: polmoni e cuore ripieni di sangue.

In un topo bianco l'iniezione sottocutanea di 1-$^3/_{10}$ di CC.° non produsse fenomeni rilevanti.

L'inalazione per lo stesso animale di questo nitrito (spargendone alcune goccie sotto una campana di vetro dove fu collocato l'animale), produsse dopo alcuni minuti un notevole acceleramento della respirazione, somma inquietudine nell'animale che aveva gli occhi sporgenti e le pupille allargate. A questi fenomeni tenne dietro ben presto la paralisi degli arti posteriori, e posto in quel momento in libertà l'animale, questo si moveva soltanto col treno anteriore, trascinando il posteriore. Ma tale paralisi presto si dissipò e dopo 10' che il ratto era all'aria libera, ogni disturbo fu dissipato.

In altri esperimenti in cui fu prolungata l'inspirazione dell'etere B., si manifestarono con i fenomeni di paralisi anche tremori convulsivi e grave dispnea; e fu necessario maggior tempo perchè i fenomeni di veneficio fossero scomparsi. Insistendo anche di più nell'inalazione, l'animale, per quanto rimesso vivo all'aria, venne a morte dopo alcuni accessi convulsivi.

Molto resta ancora a studiare in proposito all'azione biologica e tossica di questo nitrito amilico terziario, ma dai citati esperimenti si può indurre quali rapporti esistano con altri nitriti alcoolici e analoghi tossici nevrotici-ematici (v. Nothnagel e Rossbach. Handbuch d'Arzneimitellehre) (5.ª ediz. 1884 - p. 375 - 418 - V. Raimondi e Bertoni. Sul-

l'azione tossica dell'idrossilamina, 1882 - G. Bertoni. Letteratura dell'azione fisio-terapeutica del nitrito d'amile ordinario nella Gazz.ª med.ª ital.ª lomb. 1888, dicembre).

Uno studio più esteso, se non ancora completo, è quello stato eseguito dai DD. S. Balp e C. Broglio. Le ricerche vanno distinte in due serie: 1.° Sull'azione dell'etere nitroso dell'etildimetilcarbinolo sul ricambio materiale, sulla temperatura del corpo e sulle fermentazioni; 2.° azione sul cuore e sul circolo.

L'azione sul ricambio venne calcolata sull'equivalente ossalico dell'acidità dell'orina, sulla quantità giornaliera di questa e dell'urea, fosfati e cloruri emessi nelle 24 ore, prima, durante e dopo l'inalazione dell'etere.

La temperatura venne segnata di 5'-5' e poi prese le medie.

L'azione antifermentativa fu studiata sull'urina, sui fermenti alcoolici e lattici, sulla digestione degli albuminoidi.

Di queste prime ricerche ha riferito il Dr. Broglio nella Gazzetta degli Ospedali (N. 37. 1887) e le conclusioni sarebbero le seguenti:

« Diminuzione passeggiera della temperatura centrale e lieve aumento della t. periferica durante e pochi minuti dopo l'inalazione; nessuna diminuzione nella media delle temperature; arresto completo della fermentazione alcoolica ed urinosa: nessuna azione sulla digestione degli albuminoidi; aumento dell'acidità dell'orina, sì per le piccole che per le grandi dosi: aumento dell'orina e dei suoi componenti, tanto assoluto che relativo.

Vi è, dunque, analogia di azione biologica tra l'etere Bertoni ed il comune nitrito d'amile. Però, riguardo agli effetti dell'etere Bertoni sulla termogenesi, è da notare che più che a speciali misure Balp e Broglio s'attennero a medie giornaliere, ma veramente alle inalazioni dell' etere tenevano dietro diminuzione leggera della temperatura centrale, aumento della periferica e probabilmente la diminuzione della t. centrale è dovuta ad una maggiore dispersione di calore, più che ad un arresto della sua produzione, supposto questo che verrebbe confermato dal fatto dell' aumento dell'urea e dell'acido urico.

Per studiare l'azione dell'etere Bertoni sul cuore e sul circolo, Balp e Broglio si valsero dello sfigmografo del Dudgeons, dell'areo-sfigmografo e idrosfigmografo del Mosso, del sfigmomanometro di Basch.

L'etere suddetto fu sempre usato per inalazioni alla dose di 6-12 goccie in individui di cuore sano che malato. Le osservazioni moltiplicate e condotte in modo parallelo ad altre con l'ordinario nitrito d'amile delle farmacie o con simile ma puro preparato dal Bertoni e così pure con nitrito etilico ed isobutilico.

Si è potuto, pertanto, dimostrare che l'etere del Bertoni, in confronto del nitrito d'amile comune, aumenta, sebbene in modo passeggiero, la frequenza del polso, rende maggiore la escursione diastolica e pare che propriamente per le stesse ecciti il cuore ed abbassi la tensione arte-

riosa; dilata i vasi periferici senza paralizzarli, rende dicroto il polso nei primi minuti che seguono l'inalazione.

Il nitrito d'amile non dà modificazioni nella forma dei tracciati sfigmici così eccitanti e durature come l' etere Bertoni; infatti, col primo l'effetto si mantiene per mezz'ora circa, col secondo parecchie ore. È un leggiero ipnotico: alla dose sopra indicata procura una mezz'ora di sonno ristoratore. Concludendo: anche sul cuore e sul circolo l'etere nitroso etildimetilcarbinolico agisce analogamente al comune nitrito d'amile, ma in modo più sicuro, uniforme e duraturo.

Parimenti, è l'etere del Bertoni dotato di forte virtù antifermentativa ed attisettica.

Esperienze cliniche ed indicazioni terapeutiche. — Il prof. Sormani, in base ai suaccennati risultati del Balp e Broglio ed a qualche esperimento, aveva espresso l'opinione che l'inalazione dell'etere del Bertoni potesse giovare contro la tubercolosi. In casi di soggetti tisici da Broglio sottoposti ad alta prova, non si rilevò alcun benefico effetto. Può darsi, osserva opportunamente il Broglio, che l' etere nitroso etildimelcarbinolico abbia un'azione energica sui comuni fermenti e non l'abbia sui f. patogeni: ma qualora pure fosse attivo anche in questi ultimi, si deve pensare che introdotto nel polmone per le vie respiratorie è rapidissimamente scomposto e non ha il tempo di spiegare un'azione sufficiente sull'agente infettivo: e se proprio sufficiente tempo si tenesse il paziente sotto l'azione dell'etere predetto, ne seguirebbe la morte per avvelenamento. L'esperimento, adunque, di tenere per più ore dello sputo tubercolare in contatto coll'etere, non risponde all'esperienza clinica.

Balp e Broglio, nella clinica del prof A. Riva in parecchi malati di cuore ed affetti da asma, provarono per inalazione e per uso interno l'etere del Bertoni e notarono che può essere un utile farmaco in tali momenti per vizj cardiaci scompensati.

Fu provato anche per iniezioni, sciolto in glicerina sulle cistiti.

Parimenti, portò giovamento l' inalazione del predetto etere in pazienti affetti da moti coreici.

Sarebbe quindi indicato contro i parossismi nervosi o di cardiopatia, negli accessi d'asma, nella cefalea, emicrania, nevralgie, accessi isteroepilettici, stupore melancolico, convulsioni, ecc. come l'antico nitrito d'amile; ma a quest' ultimo è da preferirsi l'etere nitroso etildimetilcarbinolico per i seguenti motivi:

1.° Che l'etere del Bertoni è un prodotto ben definito, stabile, dotato d'azione fisio-terapeutica certa, sempre uguale, più duratura e più energica. Se non eccedesi nella quantità e nel tempo, è molto meglio sopportato del nitrito d'amile: ammalati con cuore fiacco possono inalare fino 80 goccie al giorno e praticamente senza disturbo alcuno, anzi con notevole vantaggio.

Per l'odore grato (di canfora) l'etere del Bertoni è ben sopportato dai pazienti che lo inalano o lo prendono per bocca, versandone qualche goccia su pezzi di zucchero.

2.° Ha il vantaggio rispetto al paziente, che ne inala una sufficiente quantità (12-20 goccie), di procurargli una mezz' ora di sonno ristoratore. Invece, il nitrito d'amile comune non è ipnotico: per esso gli ammalati si lagnano di senso di calore al viso che s'arrossa, pulsano forte le temporali ed i pazienti si ribellano a sopportarne più oltre l' inalazione: insistendo, può dar luogo a disturbi ed accidenti gravi. È un prodotto d' incerta ed ineguale azione.

3.° Riguardo al cuore ed al polso, l'etere B. dà effetti più duraturi del comune nitrito d'amile, come sarebbe rispetto all'eccitamento del cuore, all'abbassamento della tensione arteriosa e dilatazione dei vasi, acceleramento del polso, che è fatto dicroto. In alcuni casi si mostrò attivo sul cuore, anche quando più non agivano la digitale, la caffeina, la convallaria, l'adonis, in casi d'endocarditi mitrali con periodi di scomposizione.

Alle esperienze fatte nella clinica del prof. Riva, vanno aggiunte altre prove comunicate al Bertoni da altri studiosi, a cui aveva mandato dei campioni del suo preparato, e confermano tutti i corollarj sopra enunciati (v. Bollettino farmaceutico fas. di luglio 1888 e nella Gazz. med. ital. di Lombardia. Anno 1888, dicembre). Anche all'estero incontrò favore ed i periodici « les nouveaux remèdes (Juin 1888), le Bulletin gèn. de Thérap. (Septembre 1888), la Pharmaceutische Post ed altri ancora preconizzano l'etere nitroso etildimetilcarbinolico, come destinato ad ecclissare il nitrito d'amile comune.

Modo di usarne. Per inalazioni alla dose di 6-12 goccie su cotone ed appressandolo alle nari del paziente, che dovrà fare profonde inspirazioni.

Si ripetono più volte al giorno senza alcun inconveniente: ma non si dovrà sorpassare la dose dei 3-5 grm. al giorno in più volte.

Nell'asma può anche propinarsi internamente 4-5 goccie su pezzo di zucchero o entro capsule o perle preparate ogni volta.

Per iniezioni uretrali ed ipodermiche, conviene preparare la diluizione dosata nell'eetre nitroso etildimetilcarbinolico con glicerina, nella quale è bene solubile scaldando a 40^0 circa.

BIBLIOGRAFIA. — Bertoni G., *Di tre nuovi eteri nitrosi e ricerche intorno alla loro azione fisiologica sull'organismo animale.* Bollettino farmaceutico, 1886. Annali di Chimica e Farmacologia, 1886. Gazzetta chimica italiana, 1887. — Fusari R., Idem. — Broglio C., *Contributo allo studio dell'azione terapeutica dell'etere nitroso etildimetilcarbinol.* Gazzetta degli Ospitali, 1887. — Sormani G., *Rendiconti dell'Istituto lombardo*, 1887. — Balp S. e Broglio, *Sull'azione fisiologica e terapeutica dell'etildimetilcarbinol, Etere Bertoni* (Comunicazione letta al XII Congresso medico, Pavia, 1887). Giornale della R. Accademia di Medicina, Anno 1888. — Bertoni G., *Dell'Etere nitroso etildimetilcarbinolico e sue proprietà terapeutiche.* Gazz. med. ital. lombarda. A. 1888.

XXIII.

a) APOMORFINA — ($C_{17}H_{17}NO_2 = C_{17}H_{19}NO_2 - H_2O$) (CLORIDRATO D'APOMORFINA — $C_{17}H_{17}NO_2HCl$)

Prof. C. RAIMONDI delle R.e Università di Siena.

Per l'uso medico da preferirsi in determinate circostanze al solfato di rame o di zinco ed alla stessa ipecacuana, è l'apomorfina.

Chimica. — Questa base è ottenuta dalla morfina, disidratandola mediante un acido minerale; ed il sale cloridrato si prepara appunto facendo agire l'acido muriatico concentrato in eccesso sulla morfina, riscaldando il tutto in provetta chiusa.

La scoperta dell'apomorfina è dai più attribuita a Mathiesen e Wright, che l'avrebbero ottenuta nell'anno 1869, trattando nel modo sopra indicato la morfina con acido cloridrico e riconobbero e fecero note al mondo scientifico le proprietà chimico-fisio-farmacologiche differenziali di questa base in confronto della morfina da cui derivava, ma veramente si deve una prima nozione di questo prodotto al chimico tedesco A. L. Arppe, che in una nota stampata nel 1845 accennava alla preparazione di un solfato d'apomorfina « *ueber eine merkwurdige Veränderung des Morphins durch Schwefelsaüre* » e ne rilevò quasi tutte le caratteristiche proprietà chimiche, ma non del tutto esattamente determinò la natura del preparato, nè l'azione biologica, per cui non diede neppure un nome al *novum inventum.*

Per il commercio, oggi, si prepara l'apomorfina, riscaldando tra 140-150^0 in tubi chiusi alla paraffina l'alcaloide morfina con acido cloridrico concentrato in eccesso e per tre ore. La miscela che si ottiene si neutralizza col bicarbonato di soda; il precipitato è trattato con l'etere o con il cloroformio, che discioglie l'apomorfina. Si aggiungono alcune goccie di acido cloridrico che forma un cloridrato d'apomorfina, il quale si purifica lavandolo con l'acqua fredda, nella quale è poco solubile: poi si scioglie in acqua bollente e la soluzione trattata con il bicarbonato di soda abbandona l'apomorfina pura.

In modo analogo trattando morfina con acido solforico, fosforico, iodidrico, si ottiene l'apomorfina.

Recentemente E. Mayer ha preparato l'apomorfina sottoponendo la morfina a riscaldamento a 120^0 con una soluzione di cloruro di zinco. — Di recente precipitata, la morfina base è una polvere bianca, ma al contatto dell'aria si fa verde presto: è anche cristallizzabile e si distingue dalla morfina per la sua solubilità nell'etere e nel cloroformio.

L'apomorfina è anche più solubile nell'alcool che non nell'acqua: le soluzioni acquose-alcooliche sono di color verde smeraldo ed il principio soluto si può dalle medesime togliere, agitando con etere o cloroformio. La soluzione eterea è di un colore rosso-porporino: la soluzione cloroformica è violetta.

L' apomorfina per sè, e di recente precipitazione, devesi sciogliere senza colorazione alcuna nel cloroformio (Egasse).

Se ad una soluzione all'1 $^0/_0$ d'apomorfina, e diluita ancora, venga aggiunto dell'acido nitrico, si ottiene una bella colorazione rossa, che non persiste a lungo; così col percloruro di ferro si ha un color rosso che passa al violetto, poi al nero.

Il cloridrato d'apomorfina è un sale cristallizzabile, in aghi incolori, o di un bianco grigio lucente, inodori, e di un sapore amaro, aventi reazione neutra o leggermente acida, solubili in 6-8 p. di acqua e 50 p. di alcool a 75°. L'acqua e l'alcool bollenti decompongono in parte il detto sale che è insolubile nell'etere e nel cloroformio.

Anche il cloridrato d'apomorfina in soluzione acquosa presto assume color verde, e dopo un lasso di tempo, piuttosto lungo, le soluzioni appaiono nere; anche il sale in cristalli diventa verde esposto all'aria; sembra che la luce non abbia influenza alcuna in questo mutamento, che verosimilmente si deve ad una ossidazione, essendo accompagnata l'alterazione di colore da un aumento di peso (Loebisch).

Boehm e Riegel avevano trovato migliore e più attiva l'apomorfina dei laboratorî inglesi che non quella Merck.

È da ricordarsi che l'alterazione di colore non influisce sulle proprietà fisio-farmacologiche dell'apomorfina e sui sali.

Anche per mia esperienza posso assicurare che le soluzioni da qualche tempo preparate e già di color verde-scuro, sono ancora efficaci, certo non a tempo indefinito: ad ogni modo, non è esatto quanto sostiene il Soresina, che l'apomorfina in soluzione perda dopo qualche ora la maggior parte della sua azione.

Azione fisiologica. — Già il Mathiesen e Wright, nei « *Procedings of the Royal Sancty* » dell'anno 1869, esponendo la preparazione da essi compiute dell'apomorfina, aggiungevano poi avere il detto derivato proprietà energiche come emetico senza effetti secondarî.

Da S. Gee di Londra, poi da Siebert e Schmiedeberg, da Boehm e Riegel e da altri fu studiato il nuovo farmaco riconosciuto ottimo emetico in piccole quantità, specialmente propinato per injezione ipodermica tanto all'uomo che a tutti quelli animali mammiferi, che possono vomitare.

L'apomorfina dà luogo al vomito tanto se propinata all'interno per la via della bocca, come e più sicuramente ed assài più presto in seguito d'injezione ipodermica o portata direttamente nel circolo del sangue:

così va ad eccitare quei centri nervosi, presumibilmente localizzati nella midolla oblungata, che direttamente o in modo riflesso possono determinare l'atto del vomito: così appunto il senso di rapida nausea provocato dalla vista di cose ributtanti o lo stare in vettura mano contraria o il movimento della nave, producono l'atto del vomito soltanto per la via del cervello e non da eccitamento delle terminazione dei nervi del ventricolo, come verificasi, invece, in altri casi di vomito.

L'apomorfina portata nello stomaco produrrà il vomito soltanto per giuoco riflesso e quindi tardi ed in modo malcerto in confronto di quando il farmaco è portato direttamente in circolo: lo stomaco per sè non ha alcuna parte al fenomeno del vomito (Greve): Couppe, paragonando il modo di agire dell'apomorfina, emetina e tartaro stibiato, dice che l'*emetina* (come la radice di ipecacuana da cui si ricava detto alcaloide) agisce per diretto eccitamento dei filetti terminali del N. vago nel ventricolo, mentre il tartaro emetico e l'apomorfina agiscono tanto sulle terminazioni dei nervi come sulla midolla allungata, ma il primo più rapidamente sui nervi del ventricolo che sui centri nervosi, per cui richiedesi sia assorbito in maggior quantità, l'apomorfina, invece, agisce all'opposto.

Non deve far meraviglia, dice bene il Binz, che si ottenga il vomito con un derivato della morfina, giacchè la morfina stessa lo produce molto facilmente, soltanto che vi ha una gravezza diversa dei sintomi.

Nel primo stadio dell'azione della morfina abbiamo eccitazione della sfera sensitiva e motoria centrale, quindi tendenza al vomito, aumento della frequenza del respiro, eccitamento psichico; questo stadio per l'apomorfina è notevolmente più spiccato, ma, per converso, la morfina è narcotica e l'apomorfina non lo è: inoltre, l'azione paralizzante della seconda è minore della prima, ed ancora per entrambe non in tutto analogo è l'effetto sui centri nervosi cervello e midolla.

Lo Schmiedeberg, sperimentando sulle rane, ha trovato che l'eccitabilità muscolare è diminuita per dosi di 0,5-5,0 milligrm., per 10 mgrm. è del tutto spenta. Senza che sussegua la rigidità cadaverica, nella stessa maniera si comporterebbe il muscolo cardiaco.

Negli animali a sangue caldo, e più specialmente ne' mammiferi, non si è potuto rilevare bene un simile effetto: sui muscoli, p. e., non è ben provato: invece, spiccano i fenomeni d'eccitazione dei centri sentitivi e motorii cerebro-spinali.

I conigli per 3-5-10 milligrm. mostrano grande irrequietudine e spavento: per le più piccole impressioni sui sensi, corrono qua e là, vanno ad urtare contro le pareti: incessante è in essi l'atto del masticare e rodere (Harnach).

In questo stadio si ha frequenza di respiro, dispnea, poi convulsioni e fenomeni di paralisi delle estremità posteriori (Kohler, Quehl), poi anche notevole rallentamento nel respiro. La temperatura in principio au-

menta di 0°2-0°,9 poi decresce di 0°5-0°9. La pupilla si dilata tanto per effetto delle iniezioni ipodermiche come per l'uso interno ma non può aversi uguale effetto dall'applicazione locale dell'apomorfina sull'occhio.

Per la iniezione sottocutanea l'apomorfina muriatica, viene eliminata con le materie vomitate ed anche traccie nella saliva e dopo qualche minuto anche nell'orina, in cui si può facilmente determinarne la presenza mercè la nota reazione rosso-porpora che per ebollizione si fa bruna, quando al liquido che contenga minime quantità d'apomorfina s'aggiunga dal cloruro d'oro.

La morte avviene dopo iniezioni di 10-20 mgrm. di cloridrato d'apomorfina per asfissia da paralisi del centro respiratorio (Schmiedeberg).

Anche nei gatti e cani per dosi elevate d'apomorfina si provoca uno stato simile di morbosa eccitazione, ma prima che si palesino tutti i suddescritti sintomi, si avrà il vomito che del resto si ottiene a dosi relativamente piccole e senza altri fenomeni secondarii.

Nei gatti le convulsioni non si hanno per diretta iniezione nel sangue di Gr. 0,5-0,6 d'apomorfina; Cm. 0,5-2 mgrm di cloridrato d'apomorfina per iniezione sottocutanea in un cagnolino dopo 3-4 minuti al più provocano il vomito, ma a questo precedono lievi fenomeni di prostrazione, nausea con aumento di frequenza del polso, dipendente da quell' effetto eccitante che il disporsi al vomito produce sui nervi acceleratori del polso: anche in questo caso come per l'eccitamento diretto di quei nervi l' aumento di frequenza del polso non è accompagnato da modificazione della pressione sanguigna (Schmiedeberg).

E le dosi che non bastano a determinare il vomito prolungano lo stato di nausea, la spossatezza con effetto di frequenza del polso e del respiro ed aumento delle secrezioni.

Nei cani tracheotomizzati per siffatte iniezioni di non emetiche dosi di apomorfina si può constatare l'aumento del muco nelle vie respiratorie, non da aumento d' irrorazione sanguigna, ma da eccitazione neuro-tronfica nelle glandule (Rossbach). Di questo fatto che si verifica anche nell'uomo, ne faremo più avanti rilevare l'importanza pratica nella terapeutica delle affezioni bronco-polmonari.

Riguardo al vomito devesi notare che è più facilmente provocato nel cane che non nel gatto, per cui questo sopporta più forti dosi di apomorfina. Secondo Siebert la dose minima emetica per il gatto sarebbe gr. 0.02: per ripetute nostre prove anche Grm. 0,01 sempre però il quintuplo od il sestuplo che per il cane.

Il cloroformio ed il cloralio fanno ostacolo, ritardano e scemano assai, se del tutto non impediscono, l'azione dell'apomorfina; la morfina ne accrescerebbe l'effetto (Loebisch, Coyne et Budin). Il taglio del nervo vago e dell'accessorio del Willis non impedisce l'effetto vomitivo della iniezione d'apomorfina, quando i cani non sieno legati in posizione oriz-

zontale e col dorso sul piano. Se si trasporta il cane in una atmosfera di ossigeno, non vomita per l'azione dell'apomorfina, ma l'effetto non manca per l'ingredire dell'asfissia.

Nell'uomo l'effetto emetico dell'apomorfina si osserva dopo 5-10-20' preceduto da nausea, respirazione e polso accelerati, sudore, aumento di di secrezione di mucco e di saliva.

Questi fenomeni precursori come il senso di spossatezza, proclive a lipotimia sono meno risentiti, quando si evitino ne' limiti terapeutici, le dosi attive minime (Riegel e Bohm): allora è più pronto il vomito.

Per l'uomo adulto si è trovato che la dose d'apomorfina attiva a produrre il vomito deve stare in limiti di 5-10 mgrm., solidamente fra 5-7 milligrm.: nei bambini di 0,5 a 2 milligr.

Topicamente applicata l'apomorfina muriatica su piaghe granuleggianti, non produce vomito, (Hack) tanto lento e scarso ne è l'assorbimento, ma si invece quando si tratti di ferite recenti. Per uso interno richiedonsi per adulti più alte dosi, 2-3 centigr.

Fatta astrazione del fenomeno d'eccitazione del centro nervoso presiedente al vomito, furono in parecchi casi osservati nell'uomo anche disturbi di mobilità (Moerz). Secondo Quehl ed Harnach anche l'eccitabilità dei muscoli striati è abbassata, la temperatura dell'inizio fino dell'acme del disturbo provocato dall'apamorfina segna un aumento di 0°2 e poi riabbassati.

La curva del polso cresce fino quasi al cominciare del vomito, per abbassarsi appena prima di quello e ritorna poi presto alla normale altezza.

Soltanto una volta in persona di età avanzata nello stadio prodromico, vi fu una diminuzione nella frequenza del polso di 80 a 60 pulsazioni.

Qualche volta in bambini giovani ed adulti e per maggiori dosi nei vecchi si osserva debolezza muscolare e collasso, ma entrambi i fenomeni scompajono solitamente senza lasciare traccia alcuna. Si riportano parecchi casi di accidenti e funesti effetti seguiti all'uso dell'apomorfina: di quelli a me noti e registrati nella letteratura medica ne citerò alcuni, che possono valere di qualche ammaestramento.

Un uomo di 54 anni gobbo ed ammalato da tempo per catarro bronchiale cronico con enfisema, ma peraltro non in istato di pericolo, dopo pochi minuti dall'iniezione di gramm. 0,0045 di cloridrato d'apomorfina, moriva. La sezione cadaverica non mise in evidenza altra causa prossima della morte se non il collasso e paralisi cardiaca prodotta dall'apomorfina che non aveva avuto il tempo di determinare il vomito od espettorazione (Ungar *Sitzung Ber d. Niederrh. Ges f. Nat. u Mediz.* 1876 pag. 262).

In altro uomo l'injezione di Gr. 0,008 di cloridrato d'apomorfina in 1 cc'. d'acqua nella siringa del Pravaz si osservò una lipotimia che cessò con il vomito (Loeb. Centralblatt f. d. Med. Wiss 1872).

Nei bambini si ebbe a lamentare più volte collasso anche per dosi di Gr. 0,002 sicchè per essi pare necessaria una speciale prudenza.

Loeb riferisce un caso per cui, dopo una injezione di G. 0,008 (? !) d'apomorfina in un giovane contadino, si manifestò nausea con vertigini, l'individuo cadde al suolo pallido con i rantoli di un agonizzante.

Il medico aprì la bocca al paziente, ne trasse fuori la lingua e titillando col dito in gola procurò il vomito al paziente, che dopo l'effetto potè presto riaversi.

Il Dr. Pecholier di Montpellier riferisce d'essere stato molto male a seguito d'una injezione di 11 milligr. Anche Routy, Cowille e Prevost hanno visto seguirne nausea, pallore del viso, deliquio prima di pronunciarsi il vomito e questi fenomeni si mantennero molto tempo dopo seguito l'effetto emetico. Anzi Prevost raccomanda di sorvegliare il paziente dopo l'injezione di apomorfina, se non vuolsi correre il pericolo di vedere seguirne la morte per sincope, che nel caso da lui veduto fu scongiurata grazie ai mezzi eccitanti energici usati.

Noi riteniamo da seguirsi il consiglio predetto, ma soltanto facciamo qualche riserva riguardo al timore che ci pare esagerato delle possibili conseguenze dell'azione dell'apomorfina.

Applicazioni Terapeutiche. — Non v'era dubbio che si dovesse dare una grande importanza ad un alcaloide come l'apomorfina che in minine quantità per via ipodermica, senza lesioni locali produce prontamente vomito e risparmia di portare sostanze irritanti nello stomaco e non cagiona fenomeni secondarii in altri apparati ed organi. Soltanto raramente o per dosi non sufficienti a presto produrre il vomito o addirittura esorbitanti si ebbero a lamentare tristi accidenti.

Non volendo determinare specificatamente le indicazioni terapeutiche del vomito, ma solo dei vantaggi che l'apomorfina ha sugli altri emetici ricorderò anzi tutto che l'apomorfina riesce *prezioso* sussidio in casi di avvelenamento per sbarazzare prontamente lo stomaco del suo contenuto senza portare grandi molestie al paziente, e nei casi in cui non si può far prendere facilmente un emetico per bocca p. e. ai bambini, agli alienati, avvelenati in stato comataso (Moerz). È da preferirsi all'ipecaquana, al tartaro emetico, ai solfati di rame e di zinco non solo in riguardo alla via di introduzione del farmaco, ma per la più inoffensiva e pronta sua azione.

Difatti mentre l'apomorfina agisce nel lasso di 20 ' al più in condizioni normali, l'Achermann ha provato che somministrando ad ogni quarto d'ora pozioni di Grm 0,025 di tartaro stibiato fino ad ottenere il vomito, questo si manifestava dopo $^1/_2$ ora, per 50 cgrm. d'ipecaquana in egual guisa somministrati, il vomito ha luogo dopo $^3/_4$ d'ora circa, e per pozioni di 25 centigrm. di solfato di rame ripetute ad ogni quarto d'ora, il vomito seguì dopo un ora. Per altro si citano casi in cui mancò l'ef-

fetto emetico dell'apomorfina e non per cattiva qualità del preparato. Anacker osservò una evidente deficienza di forze come causa impediente il vomito in bambini affetti da croup.

Loeb ricorda un caso di un individuo affetto da catarro gastrico a cui la dose di Grm. 0,03 d'apomorfina per bocca non procurò il vomito. In un secondo caso, malgrado l'iniezione di 0,08, dovette il medico ricorrere all'introduzione del dito nella gola del paziente per soccorrere alla difettosa azione dell'emetico.

Alcuni istanti dopo prodotto il vomito con l'apomorfina l'ammalato i sente il bisogno di dormire ed è non piccolo vantaggio. Come emetico Fronmüller raccomanda di dar la preferenza all'apomorfina in confronto degli altri predetti farmaci, nei casi di ubbriachezza con soverchia replezione del ventricolo, nel croup dei bambini.

L'apomorfina fu raccomandata come espettorante, contro-stimolante fluidificante il catarro bronchiale, le dosi minime non emetiche ed epicraticamente.

È stata a tale scopo specialmente usata da Iurasz, da Beck, da Kormann e da Rossbach; questi mette insieme l'apomorfina, emetina e pilocarpina come prototipi degli espettoranti.

Binz ammette pur esso che gli esperimenti sugli animali dieno un substrato scientifico alla suddetta applicazione terapeutica: riporta l'osservazione di Iurasz e degli altri che trovarono giovevole l'apomorfina nella bronchite capillare dei bambini: nella polmonite catarrale dei vecchi, ed in ogni caso in cui vogliasi che il muco tenace si sciolga, divenga più copiosa, e agevolata l'espettorazione.

Quest'azione dipende, così insegna Schmiedeberg, da un aumento di secrezione coincidente con lo stadio della trachea.

In tal maniera diminuisce lo stimolo della tosse: i rantoli prima secchi, crepitanti e sibilanti divengono umidi e copiosi; presto si ha diminuzione dei sintomi con avviamento alla guarigione. Rossbach raccomanda anche di associare l'apomorfina alla morfina nei tisici, per diminuire gli accessi di tosse e rendere più facilmente espettorabile il muco.

Oltre che per le predette ancora per altre malattie, furono consigliate le iniezioni d'apomorfina: così da James Allan nel coma isterico, da Riegel e Vallender a prevenire un accesso epilettico la propongono da farsi appena si annuncia l'aura prodromale.

Paniklo ha riferito tra i casi studiati nella clinica del Prof. Korczynski una guarigione ottenuta con le iniezioni d'apomorfina di un caso di crampi tonici del m. retto dell'addome in giovane d'anni 17 isterica.

Posologia e modi d'amministrazione. — Il cloridrato d'apomorfina non si somministra che in soluzione, per qualunque sia la via d'introduzione per bocca in pozione, per il retto in clistere, per la cute sotto forma d'iniezione ipodermica.

Le soluzioni di cloridrato d'apomorfina da incolore diventano presto verdi, poi nere, ma non perdono l'attività.

Si consiglia da Blaser di tener lontane dalla luce le soluzioni di apomorfina nel siroppo.

Binz ed altri raccomandano l'aggiunta di una goccia d'acido cloridrico ogni 20 grm. di soluzione acquosa d'apomorfina a scopo preservativo del preparato bisogna ricordare però che le soluzioni che debbono servire per injezioni ipodermiche non sieno acide, giacchè riescirebbero dolorose.

Rossbach fa mettere le soluzioni in vasi di cristallo nero.

Quanto alle dosi come emetico per iniezione ipodermica in adulto Gr. 0,005-0,01 nei bambini Gr. 0,0005-0,002, per bocca Gr. 0,01-0,02 per adulto ed in proporzione nei bambini: per clistere 0,1-0,2 sempre come emetico (Loebisch) invece Max Quehl dà come dose 18-30 milligrammi.

Bisogna notare che la dose emetica varia secondo la suscettibilità dell'individuo: spesso anche per uomo robusto basta l'iniezione ipodermica di 5 milligrm. in altri si dà ad 1-2 centigrm.

Per espettorante l'uso interno di grm. 0,01-0,03 di cloridrato di apomorfina con 5 goccie di HCl ed aggiunta di 30 grm. di sciroppo; ogni due ore un cucchiajo pieno: così per adulti ed in proporzione ai fanciulli 0,005-0,01 nella stessa maniera.

Formola 1. — *Emetico* (per adulto) Iniezione ipodermica.

Pr. Cloridrato d'Apomorfina. . . .	centgr.	10
Acqua distillata	gr.	10

Da iniettarsi $^1/_3$-$^1/_2$ della siringa di Pravaz.

Formola 2. *Emetico* (per bambini) Iniezione ipodermica.

Pr. Cloridrato d'Apomorfina. . . .	gr.	00,04
Acqua distillata.	»	4,00

Ogni siringa viene a contenere 1 milligrammo: se ne injetta la metà.

Formola 3. — *Pozione espettorante* (in adulto).

Pr. Cloridrato d'Apomorfina . .	gr.	0,03—0,06
Morfina muriatica	»	0,03
Acido cloridrico diluito . .	»	0,50
Acqua distillata	»	150,00

M. D. S. In vetro nero.

Ogni 2-4 ore un cucchiaio da tavola. Rossbach.

Formola 4. — (per bambini).

Pr. Cloridrato d'Apomorfina. . . .	gr.	0,01
Sc. in acqua distillata	»	15,00
Sciroppo d'altea	»	10,00

M. D. S. Come espettorante 10-20 goccie ogni ora.

Come emetico un cucchiaio da thè Loebisch.

Formola 5. — *Emetico* (p. bambini).

Pr. Apomorfina muriatica gr. 0,8
Acqua distillata » 85,0
Glicerina pura » 5,0
Acido cloridridrico puro gocce 5.

M. A. D. Ad ogni ora un cucchiaio da thè. Loebisch.

Formola 6. — *Espettorante*.

Pr. Apomorfina muriat. gr. 0,01—0,03
Acido cloridrico goccie 5.
Acqua distillata » 120,00
Sciroppo semplice » 30,00

Per adulto ogni 2 ore un cucchiaio da tavola: per bambini un cucchiaino da caffè. Loebisch.

Formola 7. — Non è che per eccezioue che si può prescrivere l'apomorfina in cartine come dalla seguente ricetta.

Pr. Cloridrato d'Apomorfina. . . . gr. 0,012
Zucchero » 5,000

Div. in 12 prese: ogni 2 ore una come espettorante per adulto.

Loebisch.

b) APOCODEINA. — EMETINA.

A complemento di questo studio sull'apomorfina dobbiamo ricordare l'apocodeina e l'emetina che con la pilocarpina, la quebrachina, l'aspidosamina, quebracamina ed aspidospermina, (Harnak u Hofmann 1884) fanno un gruppo di preparati chimico-farmaceutici aventi molte analogie d'azione fisio-terapeutico: ma della pilocarpina sarà trattato in un capitolo a sè, tanta è l'importanza delle sue diverse proprietà e degli studî su di essa compiuti: altrettanto si farà per la corteccia dell'aspidosperma Quebracho (apocinee) e suoi alcaloidi: ci basta qui ricordare che i detti alcaloidi producono anch'essi nei mammiferi uno stato d'eccitamento del sistema nervoso centrale e paralisi respiratoria, nelle rane ancora, paralisi dei muscoli e del cuore.

Inoltre negli animali atti al vomito, questo vien prodotto soltanto dall'aspidosamina, (nei cani con 30 milligrm. per injezione ipodermica): gli altri alcaloidi portano invece nausea, non vomito e potrebbero servire come espettoranti, giovevoli anche per l'azione sedativa sul centro respiratorio nei casi di dispnea (Schmiedeberg).

Apocodeina — Si ottiene questa sostanza facendo reagire sulla codeina un composto che le può togliere H_2O. Il cloruro di zinco in soluzione concentrato e riscaldato a contatto della codeina a 170-180⁰ dà un prodotto catramoso di cloridrato d'apocodeina impuro: precipitando

poi la soluzione di quel sale col bicarbonato di soda si ottiene l'apocodeina pura.

Sarebbe indicata come l'apomorfina sotto forma di sale cloridrato.

Come *Emetico*:

M. A. D. Iniezione ipodermica 15-20 milligrammi di principio attivo in 1 c. c. d'Acqua, effetto dopo alcuni minuti.

Espettorante:

Cloridrato d'apocodeina . . .	centgr.	1—4
Sciroppo semplice	gr.	30

A cucchiai ogni ora nella giornata.

Emetina. — Questo alcaloide è il più importante dei principii attivi della radice d'ipecaquana (Cephaelis ipecacuanba): secondo Fluckiger et Hambury si ha 1 $^0/_0$ d'emetina pura nei migliori campioni di detta pianta e della specie dell' *annulata minore*, meno invece nell'ipecaquana *annulata maggiore*, ma ve ne ha traccia anche nella radice di cainca (Chiococca anguifuga).

Chimica. — È un alcaloide C_{15} H_{22} AzO_2 (Pelletier et Caventan) o C^{56} H^{40} AzO^{10} (Heraud) o C_{20} H_{30} NO_5 (Binz) o più propriamente C_{30} H_{40} N^2 O^5 (Kunz 1887) amorfo, pulverulento, incoloro, inodoro, amaro, difficilmente cristallizzabile (Podwyssotzki 1879) che fonde a 70^0 si colora in giallo bruno alla luce ma non a deliquescente. Si scioglie con facilità nell'alcool concentrato, nel cloroformio e nell'etere e negli olì, poco nell'acqua fredda più a caldo. Le soluzioni sue danno un precipitato col tannino e coll'joduro di potassio.

I sali d'emetina non sono o ben difficilmente cristallizzabili generalmente solubili nell'acqua tranne il nitrato, che lo è in minimo grado. Anch'essi all'aria ed alla luce si scompongono in una lacca secca e tinta in giallo (Podwyssotzki). I sali d'emetina dànno un precipitato con l'joduro doppio di mercurio e di potassio, con l'acido tannico, con i nitrati di soda di potassa.

L'emetina ed i suoi sali in presenza d'acido solforico concentrato e di ipoclorito di potassa dànno una bella colorazione colorata in giallo (Fluckiger).

Preparazione. — L'emetina si ottiene agevolmente esaurendo con cloroformio l'estratto idroalcoolico della droga prima, aggiungendovi un po' di potassa caustica o dissolvendo l'estratto in egual peso di acqua calda (Lefort e Wurtz 1877) con aggiunta di una soluzione satura di nitrato di potassa. Dopo 24 ore si raccoglie il nitrato d'emetina impuro che si è depositato, lo si lava con acqua fredda, che toglie la maggior parte di materie coloranti. Si ridiscioglie in un po' d'alcool e la soluzione si addizioni di latte di calce denso. La miscela vien seccata a bagno maria poi polverizzata e trattata debitamente con etere. Distillato questo,

residua l'emetina ancora colorata. La si discioglie in acido solforico diluito che non scioglie però la resina. La soluzione di solfato d'emetina viene precipitata con ammoniaca diluita: così l'emetina si depone a fiocchi, ma tutt'ora un poco colorata in giallo.

Per ottenerla affatto pura ed incolora va ridisciolta in etere e distillato questo nel vuoto.

Azione fisiologica. — L'emetina paralizza i centri nervosi: dosi di gr. 0,01 producono il detto effetto nelle rane, abbassando la contrattilità muscolare, ma senza distruggerne avanti che muoiono l'eccitabilità. Piccole dosi di gr. 0,005-0,01 producono una irregolarità dei battiti cardiaci e delle isolate contrazioni del ventricolo del cuore della rana ed infine la fermata del cuore in diastole con perdita dell'eccitabilità: però per le sopraindicate dosi le rane possono riaversi (Schmiedeberg).

Nei mammiferi, specialmente nei cani, per alte dosi d'emetina si manifestano fenomeni imponenti intestinali come scariche ripetute e con sangue, disturbi dal lato del polmone e del cuore specialmente, dietro iniezione ipodermica ed intravenosa.

La pressione sanguigna si abbassa fino a diventare nulla, mentre le pulsazioni del cuore s'innalzano (Podwyssotzki): il sistema vascolare è dunque paralizzato prima del cuore nella stessa maniera che pel cloralio e nei venefic̣j per arsenico, platino, antimonio, sepsina. Anche per questi come per l'emetina, alla morte dell'animale, si trovano alterazioni intestinali (rigonfiamento, rossore, ecchimosi della mucosa: e più congestione polmonare, con edema acuto ed anche epatizzazione rossa (Duckworth). In un gatto l'iniezione sottocutanea di gr. 0,09-0,1 produce la morte senza segno di vomito: l'animale s'accascia e cade paralizzato: ha debolissime contrazioni cardiache, ma non avviene là morte per la paralisi del cuore soltanto, ma anche dei centri nervosi, perchè [se fosse isolato il primo effetto, la morte non succederebbe senza forti spasmi d'asfissia.

L'emetina ha un'azione topica, irritante sulla cute, tessuto cellulare, mucose, ecc. Ad essa precipuamente deve gli effetti suoi il polviscolo della corteccia di radice d'ipecaquana quando è pesta (1). Irrita vivamente la congiuntiva, la mucosa bronchiale, produce pustolazione e così anche sulla cute se applicata in pomata: le iniezioni ipodermiche facilmente danno luogo ad ascessolini.

L'emetina come produce il vomito? Secondo Binz ed altri pare dipenda dalla sua proprietà acre, per una immediata irritazione dei nervi dello stomaco. Gubler spiegava l'effetto vomitivo dell'ipecaquana per lo stimolo locale trasverso ai centri nervosi spinale. Lo Schmiedeberg nota

(1) Chi attende nelle farmacie a quest'operazione deve munirsi di velo fitto alla faccia per evitare eritema, pizzicore della cute e irritazione delle congiuntive.

che lo stadio di nausea decorre per l'emetina come per l'apomorfina: ma rispetto al vomito, nulla ritiene vi sia di sicuro sulla patogenesi: l'ipotesi d'un eccitamento delle terminazioni periferiche dei nervi del ventricolo può tanto appagare come l'altra di un eccitamento diretto del centro nervoso presiedente all'atto del vomito.

Anche l'emetina come l'apomorfina in dosi di pochi milligrammi nei cani tracheotomizzati aumenta notabilmente il muco nelle vie del respiro. Ma quale espettorante sarà da preferirsi la droga ipecaquana all'alcaloide suo come all'apomorfina, perchè viene più lentamente assorbita, e l'azione ne è così più duratura.

È noto che l'ipecaquana per il suo acido ipecaquanico agisce anche come buon sussidio contro la disenteria.

In oggi in più casi invece dei vomitivi per produrre lo svuotamento del ventricolo si fa uso della pompa gastrica. E per l'uso di piccole dosi d'emetina per sè e non dell'ipecaquana non abbiamo sufficenti esperienze.

Modo di usarne. — All'emetina si preferiscono le differenti e ben note preparazioni d'Ipecaquana.

Nel Ricettario del Dr. G. B. Soresina. Appendice I.ª 1876. a p. 221 trovo la seguente ricetta.

Iniezione Ipodermica d'Emetina.

P.	Emetina	centgr.	3
	Sc. in acido solforico	»	96
	Acqua distillata	gram.	4

D. S. Da iniettare 30 centigr. per volta fino a che abbia luogo il vomito (milligrammi due e mezza di emetina per dose di adulto).

Bibliografia. — **Apomorfina.** — Arppe A. L., *Ueber merkwürdige Veranderung des Morphins durch Schwefelsäure,* 1845, v. Loebisch die Neuren Azneimittel. Urban et Schwarzenberg, 1888. p. 353. — Mathiesen and Wright, *Proceedings of the Royal,* Soc. 1869. — Blaser, *Die Haltbarkeit der Apomorphinlosung,* Archiv. d. Heilkunde, 1872, p. 272. — Gee, *Billings index.* Catalogue, 1880, pag. 489. — Siebert V., *Untersuchungen über die physiol Wirkungen des Apomorphins Wagners*, Archiv. für Heilkunde, 1871. — Riegel u Böehm, *Untersuchungen über die Brechenerregende Wirkung des Apomorphins in physiol. und therap. Beziehung,* Deut. Archiv. fur klin Medicin, 1872, IX, V. Riv. d. terapeutica del Soresina, 1873, p. 576. — Loeb M., *Ueber den Gebrauch des Apomorphins als Brechmittel*, Berlin klin Wchnschr, 1872. — Idem, *Centralblat f. d. Med. Wiss,* 1872, p. 720. — Quehl L, *Ueber die physiol. Wirkungen des Apomorphins.* Diss Halle, 1872. — Harnack E. *Ueber die physiol Virkungen des Apomorphins am saugethier und Frosch*, Archiv. f. exp. Path. u. Pharmak. 1874. — Schmiedeberg O., *Compendio di Farmacologia,* trad. ital. 1885. Arznei mittellehre. Ediz. ted. 1888, p. 83, ecc. — Bardet e Egasse, *Formulario dei rimedî nuovi,* Vers. Ital. 1887, p. 30. — Binz, *Lezioni di Farmacologia,* Vers. Ital, p. 670. — Ungar, *Sitzungs Ber. d. Viederrh. Ges. f, Nat. u. Heilk*, 1876, p. 262. — Moerz, V. Ricettario del D. G. B. Soresina, p. 337, Coyne e Budin, *Gaz. med. de Paris,* 1874. — Chirone, *Manuale di Materia Medica e Terapeutica,* 2.ª ediz. 1880, p. 667. — Schroff, *Materia medica e Farmacologia,* Vers. Ital. 1874. — Fronmüller, V. Formulario del

Soresina, p. 17. — Iurasz, *Centralblatt f. d. med.*, Viss, 1874, p. 449. — Beck, *Deut. med. Wchnschr*, 1880, p. 136. — Kormann, Ibidem, p. 474. — Werthner, *Ueber Apomorphins als. Expectorant*, Wiener med. Presse 1876, 2. — Vallender E., *Berlin klin. Wchnschr*, 1877, 14. — Hack W., *Ueber das Resorptiomsvermogen granulirender flächen*, Deut. Ztschr. f. Chir. 1877. — Reichert E., *The physiologie alt. of Apomorphin hydroclor.*, Philad med. Times, 1880. — Paniklo, *Ein Fall von tonischen Krampf der Musculi recti abdominis beseitigt durch subcutane Apomorphin Einspritzèn*, Przegl. lekarski, 1880. 2. — Rossbach M. F., *Ueber Behandlung des Hustens und Schleimauswurf*, Berlin klin. Vchnschr, 1882, 20. — Idem, *Nachtrag zur Behandlung des Hustens*, Ibiden, 1882, 27.

Apocodeina, Quebrachina, Aspidosamina, ecc. — Bardet et Egasse, *Op. cit.* p. 28. Schmiedeberg, *Arzneimittellehre* Ediz. 2.ª, 1888 p. 85.

Emetina. — Schmiedeberg, *Op. cit.* p. 86. — Binz, *Op. cit.* p. 668. — Chirone, *Op. cit.* p. 730. — Bardet et Egasse, *Op. cit.* p. 129. — Soresina, *Op. cit.* 1.ª Appendice p. 221. — Herand A. *Nouveau Dictionaire des Plantes medicales*, Paris-Barllière, 1884. — Blondel R. *Manuel de Matière medicale*, 1887. — Podwystotzki, *Beitrage Zur Kenntiss des Emetins*, Archiv f. Experim Path. u Pharmac Vol. XI, p. 231 1879. — Thamayn A., *Iournal f. Pharmakodynamik*, 1857. Vol. 1, p. 397.

XXIV.

OLIO DI GAULTERIA PROCUMBENS

del Dott. Colpi, libero docente di farmacologia sperimentale a Padova.

La Gaulteria procumbens, delle Ericacee, è originaria del Canadà e del Labrador. (Wintergreen, Wintergrünol). Tra noi si coltiva per ornamento dei giardini ed è generalmente conosciuta sotto il nome di Palommier. Essa fornisce un'essenza di color bianco-verdognolo, di odore piacevolissimo, di sapore caldo-acre.

Usemann riferisce che questa viene usata negli Stati Uniti come carminativo, come digestivo e come correttivo: ed essa gode invero, presso quel popolo, riputazione di vera panacea. Recentemente venne raccomandata per le sue qualità antisettiche da Gosselin e Bergeron. Infatti risulta del 10 % di una resina, separabile per distillazione, ch'è un canfeno (gualterite): e del 90 % di etere metilsalicilico che viene rappresentato da:

$$C^6 H^4 < {OH \atop COOCH^3}$$

e che dalle ricerche di Bucholtz fu trovato antisettico più potente dell'acido salicilico, nell'impedire lo sviluppo dei microrganismi, ed uguale a questo nell'arrestarlo.

Atteso il suo mite prezzo e la sua composizione chimica, fu proposta da Cassamajer nei reumatismi e Kinnieut lo usò in molti casi di reumatismo articolare acuto, subacuto e cronico, ottenendo buonissimi risultati. Questi infatti la somministrò nel reumatismo, 2-15 goccie per otto volte al giorno, in dodici casi, di cui otto ad alta temperatura, e quattro a 38°, ottenendo la riduzione della temperatura al normale in 3-4 giorni, la scomparsa del dolore in 5-7 giorni, e la durata della malattia non superiore in media a 24 giorni, ed ebbe a concludere che la sua azione non sia inferiore a quella degli altri preparati salicilici: che però vuol essere propinata nella dose di 10 gocce ogni due ore, fino ad otto dosi per lungo tempo, e che non produce alcun fenomeno tossico e gastrico.

Fra noi il Bozzolo ha trovato che, somministrandola da 4-6 cc. in emulsione gommosa, provochi un senso di bruciore alla bocca ed alle fauci e spesso anche bruciore, lieve però, allo stomaco e talora un senso di nausea, mentre che per la via del retto torni meno attiva. Dopo mezz'ora fu da lui rinvenuta colla reazione del percloruro di ferro, nelle urine che si manifestarono acide, con la superficie di colore tendente al verdiccio, di odore di essenza di gaulteria e ricche di cristalli di acido

urico e che lasciate all'aria, si mantengono lungo tempo senza decomporsi e senza che si sviluppino bacterii. La sua azione antisettica è poco dissimile da quella degli altri preparati salicilici e nel reumatismo la sua azione benefica sui dolori si manifesta indipendentemente dalla sua azione sulla temperatura. Nella clinica di Torino è stata pure usata contro la febbre dei tisici (g. 2-4) ottenendo solo leggiero abbassamento di temperatura. La sua azione distintamente antiputrida e l'acidità che osservasi nelle urine in seguito alla sua amministrazione per uso interno, il suo rapido passaggio per le urine dove facilmente si riconosce dall'odore, eliminandosi in parte decomposta, come ammette il Bozzolo, rendono probabilmente questo preparato destinato ad essere usato con vantaggio nella cura delle malattie della vescica orinaria e dei processi infettivi e suppurativi dei reni.

Il Giacosa ha studiato il metilsalicilato sodico, ch'è bianco, cristallizzato in lamine splendenti, solubilissimo nell' acqua, e lo ha trovato molto innocuo, tanto sugli animali a sangue freddo, che sugli animali a sangue caldo.

Bibliografia. — Husemann, *Handbuch der gesammten Arzneimittellehre.* St. Petersburger Medicinische Woschenschrift, N. 1, 1883. — Bozzolo, *Ittiolo ed olio di Gaulteria procumbens nel reumatismo e nella febbre,* Gazz. degli Ospitali, 225-233. 1884, — Chirone, *Manuale di Materia Med. e di Terap.* III Ediz. 1888.

XXV.

ITTIOLO E SOLFO-ITTIOLATO SODICO

del Dott. Colpi, libero docente di farmacologia sperimentale a Padova.

Nelle vicinanze di Seefeld, sulle Alpi del Tirolo tedesco, si rinviene un minerale bruno, che mostra evidenti impronte di pesci e pietrificazioni di pesci, che, secondo i geologi, corrispondono ai resti di animali marini antidiluviani.

Per mezzo della distillazione da questa roccia bituminosa, venne ottenuto da R. Scroetter, un prodotto piceo, di odore penetrante, alla superficie del quale, allorchè si abbandoni ad un lungo riposo, si separa un olio di colore oscuro, di odore disgustoso, della consistenza dell'litticolla, ed al quale, accuratamente depurato e trattato con acido solforico, venne dato il nome d' ittiolo, dall' Unna che l' introdusse in terapeutica. Secondo Trommsdorf però, il nome d'ittiolo deve riserbarsi solo ai prodotti greggi della distillazione della sostanza bituminosa, mentre la sostanza che si usa come medicamento, e che da lui vien messa in commercio, si ottiene dall'ittiolo e, per la sua composizione $C^{28} H^{36} S^3 Na^2 O^6$, rilevata da Baumann e Schotten, analizzando l' ittiolo dissecato, mercè l'acido solforico, merita il nome di solfo-ittiolato sodico. Questo prodotto, a differenza dell' ittiolo propriamente detto, è solubilissimo nell' acqua sì calda che fredda, poco solubile nell' alcool, solubilissimo nella glicerina, solubile nell' etere e solubilissimo nel cloroformio e nei cataloghi del Tromsdorff trovasi sotto il nome di Natrum Sulfo ichthjolicum.

Azione biologica. — Facendo l' iniezione sotto-cutanea nei cani di una soluzione acquosa di solfo-ittiolato di sodio, l' animale non avverte nulla, oltre il semplice dolore della puntura, nè immediatamente ne segue alcun fenomeno d' irritazione qualsiasi; la sostanza si assorbe, e l' animale non presenta apparentemente nulla di anormale. Ma dopo uno o due ed anche tre giorni, in cui nessun fenomeno di reazione si è potuto constatare nella località, nello stesso punto dell'iniezione (20-30 y.) incomincia a formarsi una bozza, indolente, che a poco a poco va crescendo, e da cui, praticandone l'incisione, fuoriesce un liquido siero purulento. Pare in una parola che il solfo ittiolato, iniettato sotto la cute degli animali a sangue caldo, produca una specie di ascesso freddo. Nelle rane invece, iniettato sotto la cute, produce delle contrazioni fibrillari,

rigidità e perdita della contrattilità di quei muscoli, i quali vengano toccati dalla sostanza (Curci).

Ingerito per bocca, non produce alcun disturbo gastrico, così che i cani, che sono molto facili al vomito, ne sopportano molto bene l'ingestione, senza nè vomitare nè perdere l'appetito.

La sua azione generale, venne studiata sugli animali pure dal Curci, il quale ha trovato che, assorbito il solfo-ittiolato, dapprima fa aumentare e di poi fa diminuire la temperatura normale di alcuni decimi di grado, fa diminuire pure la temperatura febbrile di qualche grado e, più anche, senza produrre alcun aumento: a dosi tossiche, prima eccita e poi paralizza il centro respiratorio, ma a dosi terapeutiche, per ingestione, calma e riduce il numero del ritmo respiratorio: rallenta il polso e, ad una certa dose, produce anche l'intermittenza diastolica, ed a grande dose lo rende celere, per azione sulla innervazione moderatrice del cuore, dapprima eccitandola ed in seguito esaurendola: non indebolisce la pressione cardiaca, ed aumenta alquanto la pressione arteriosa.

Baumann e Scotten lo trovarono nei cani indifferente anco alla dose di g. 12, somministrati per la via digestiva, e trovarono che si elimini colla orina in una combinazione organica speciale, contenente zolfo.

Zuelzer lo trovò benissimo tollerato dall'uomo sano, e trovò che solo al primo giorno, dia rutti disgustosi. Avrebbe inoltre constatato, su 4 studenti, che per esso abbiasi diminuzione dell'ossidazione organica e della eliminazione delle sostanze azotate e solforate e sugli infermi di urocistite, di blenorragia, di spermatorrea, di pielonefrite, di nefrite e di diabete, si ottenga un miglioramento delle forze ed un aumento di peso del corpo, di 3 ad 8 kg. in due mesi. Sarebbe quindi un alimento di risparmio (Chirone).

Applicazioni terapiche. — Unna ha trovato nel solfo-ittiolato sodico o ittiolo come egli lo chiama, un mezzo eccellente contro gli eczemi di ogni forma e di ogni stadio, che in nessun modo riesce irritante sulla pelle sana. Negli eczemi papulosi degli adulti, egli adopera sul principio il rimedio in pomata al 50 %, negli eczemi umidi al 20 % e quando il prurito ed il dolore si mitigano e comincia l'impallidimento ed il disseccamento, ne attenua gradatamente la dose. Ha guarito inoltre un favo e molti casi di acne rosacea, per i quali usava un sapone d'ittiolo extragrasso, con sapone basico, p. 9 e ittiolo p. 1. Lo ha trovato utilissimo nel reumatismo acuto non grave e nel cronico, usando una pomata del 30 al 50 %, spalmando la parte due volte al giorno, e nelle forme torpide, ittiolo puro, che applica una sola volta al giorno. Il Bozzolo pure l'ha sperimentato nel reumatismo sì acuto che cronico, quasi esclusivamente per uso esterno, ottenendone qualche successo nel reumatismo articolare non molto acuto, trovandolo al contrario completamente inefficace nelle febbri reumatiche, in cui era stato anco vantato da Unna. Lorenz lo ha usato molto utilmente nel reumatismo articolare acuto

grave, mettendone p. 30 in 300 di unguento di paraffina, sino ad ottenere l'iperidrosi e lo proclama potente antiflogistico. Maragliano lo ha applicato esternamente sulle articolazioni dei soggetti colpiti da reumatismo articolare acuto o subacuto e ne ha avuto molto vantaggio dal punto di vista del dolore. Egli usa l'Ittiolo puro senza aggiunta nè di vaselina nè di altro eccipiente qualsiasi: fa praticare frizioni una volta al giorno sulla articolazione dolente, ricoprendola poi con cotone. Unna ha vinto inoltre il dolore del cuoio capelluto, con soluzione nell'alcool (10 %) aggiungendovi p. 20 di olio di ricini od applicandolo con una spugna a forma di spraj. Bozzolo lo ha trovato inutile nella gotta e nei dolori nevralgici in generale.

Per inalazioni l'ittiolo viene generalmente mal tollerato, specialmente in causa del suo odore molto disaggradevole: tuttavia l'Unna, avendo ottenuto la scomparsa del cattivo odore con un poco di soluzione alcoolica di cumarina o di vaniglina, lo ha dato pure per inalazione facendone sviluppare i vapori col metterne una cucchiaiata in 1 o 2 litri d'acqua e col riscaldare dolcemente, agli stessi malati di reumatismo, ottenendone rapida calma del dolore. Ed egualmente per inalazione o per ingestione lo ha usato in casi di corizza, con abbondante secrezione, determinando spesso la guarigione con una sola inalazione di 10 a 15 minuti, quando la corizza era al primo stadio. Ottenne anco buoni risultati in casi di grippe e di catarro bronchiale, con febbre e dolori articolari; nell'angina catarrale, follicare e flemmonosa specialmente al principio della malattia, facendo iniezione nell'uretra di soluzione acquosa (1 %) nella blenorragia, ha ottenuto solo calma del dolore.

Per ingestione il Bozzolo l'ha usato in varii malati della sua clinica e riferisce di due di essi, a cui lo dava in emulsione gommosa e disciolto nella glicerina (2-5 g.) in cui non solo non produsse alcun inconveniente, ma anche preso in poco tempo, l'ammalato se ne lodava tanto da richiedere egli stesso il rimedio che gli diminuiva l'espettorazione e gli procurava, a suo dire, una calma benefica durante la notte. Nelle urine degli ammalati così trattati, anche concentrate, non apparve odore di ittiolo, ne vi potè rinvenire alcuna reazione caratteristica. L'acido solforico doisato col cloruro di bario si mostra alquanto aumentato. In altri malatlo ha somministrato per inalazioni, mascherandone l'odore con cumarina ed essenza di lavanda, trovandolo però spesso mal tollerato.

Lorenz ha usato con gran vantaggio la soluzione al 30 % nel prurito senile e al 10 % nel prurito comune, nelle ulceri e nelle piaghe da scottatura; ed internamente lo ha trovato utile nel vomito dal catarro gastrico, in soluzione all'1 %, sino a quattro cucchiaiate al giorno.

Nella Clinica dermosifilopatica di Padova, il Prof. Breda lo ha usato ultimamente per lozioni in malati di balano-postite (soluzione 10 %) ed in dermopatici affetti pure da congiuntivite semplice (s. l. p. 100) ottenendone

la guarigione dopo la 2.ª lavatura o dal più, dopo la 3.ª. Lo ha usato ancora in persone affette da uretrite acuta, da uretrite subacuta o cronica, da vaginite, con o senza cervicite uterina esterna o erosiva o granulosa, per lozioni con soluzioni acquose 1 %-10 %, ottenendone vantaggi considerevoli, sia per la calma del dolore, sia per effetti anticatarrali.

Bibliografia. — Unna, *Ichthjol. Monatsheffe f. prakt, Dermat.* 1882. Icthjol bei inneren Krankeiten, Deutsch. Medicin. Zeit, 1883. — Schröter, *Herkunft des Ichthjol Monatsheft f. prakt Dermat.* — Bozzolo, *Ittiolo ed Olio di Gaulteria procumbens nel reumatismo e nella febbre.* Gazz. degli Ospitali. 1, 25. — Chirone, *Man. di Mat. Med. e Terap.* 3.ª Ediz. — Curci, *Ricerche sperimentali sull'azione biologica del solfo ittiolato sodico.* Gazz. degli Ospitali, Maggio 1884 N. 37, 41, 42. — Maragliano: *Lezione di chiusura della Clinica Medica di Genova* 1885-86.

XXVI.

IODOFORMIO

del Dr. V. Martini Assistente alla Clinica Terapeutica
del prof. Bufalini in Siena.

Cenni storici. — L'*iodoformio*, scoperto nel 1822 dal chimico Sérullas, che lo denominò *idrojoduro di carbonio*, illustrato nel 1834 da Dumas, che ne dimostrò la vera natura di corpo idrogenato analogo nella struttura all'acido formico, entrò per la prima volta in terapia nel 1836 per opera di Bouchardat, che l'adoprò, per le forti proporzioni di jodio che conteneva, nel gozzo e nelle affezioni scrofolose, rilevandone contemporaneamente le proprietà anestetiche.

Quantunque molti altri, dopo il Bouchardat, si fossero occupati del nuovo composto iodico, quali Moretin e Hübert in Francia, Lighfield e Glower in Germania, Greenlach e Nünn in Inghilterra, pure gli studî più serî e più completi sulle proprietà chimiche, fisiologiche e terapeutiche dell'*iodoformio* comparvero (1853) in una monografia di Righini di Oleggio (Novara), monografia premiata dalla Società medica di Bruxelles. I resultati di Righini, e, dopo di lui, quelli ottenuti da Franchini, Maitre, Scalzi, vennero in parte modificati dalle ricerche di Floucaud, Kendrick, Ranke, Binz, Müller, Högyes: nel 1883 Rummo pubblicava una pregevole monografia sull'azione fisiologica dell'*iodoformio*, mettendo in evidenza molti fenomeni non ancora stati osservati.

Dopo Franchini, il nuovo composto iodico, caduto quasi in dimenticanza, venne nuovamente messo in onore per opera di Binz, Moleschott, Semmola, Lupò e Mosetig v. Moorhof (1880), il quale ultimo si adoprò efficacemente a che l'*iodoformio*, varcati i ristretti limiti della bassa chirurgia, nei quali era fino allora rimasto confinato (Eastlake, Greenhalgh, Demarquay, Lallier, Féréol, Besnier, Kennedy e Boyer, Isard, Strokowski, ecc.), entrasse trionfante nel dominio della gran pratica chirurgica.

Le proprietà antisettiche dell'*iodoformio*, accennate da Righini, confermate da Binz, Mikulicz e Paneth, Zeller, negate da Lister, Lübbert, Tilanus, e, massimamente, da Heyn e Rovsing (1887), vennero di nuovo saldamente stabilite da numerosissime ricerche, fra le quali ultime quelle di Saenger, Sattler, Ruyter, Behring, Scheurlen, Neisser, Di Mattei e Scala.

Preparazione, proprietà fisiche e chimiche, sofisticazione, saggi per riconoscere la purezza. — L'*iodoformio* (CHI^3), detto anche *carburo d'iodio, ioduro di formile, ioduro di metile biiodato, etere iodidrico biiodato,* non è che un gas metano (CH^4), in cui tre atomi d'idrogeno sono

sostituiti da tre atomi d'iodio. Esso si produce tutte le volte che l'iodio agisce sull'alcool in presenza di un alcali.

Sèrullas lo scoperse tra i prodotti della reazione dell'jodio cogli alcali e carbonati alcalini e l'alcool, lo spirito di legno o l'etere.

In tenue quantità si genera anche per opera dell'iodio e degli alcali sullo zucchero di canna, sul glucosio, sulla gomma ecc. Erlenmeyer lo riscontrò tra i prodotti della glicerina coll'acido iodidrico scaldati insieme.

Rother prepara l'*iodoformio* nel modo seguente: si sciolgono 32 parti di carbonato potassico in 80 parti di acqua, poi si aggiungono 16 p. d'alcool a 95^0, si scalda a 70^0 C. e si aggiungono 32 parti d'iodio a poco a poco. Il liquido si decolora e depone cristalli gialli d'*iodoformio*, ed al filtrato, che contiene ioduro potassico, si aggiungono 16 a 24 p. di acido cloridrico, e 2 a 3 p. di bicromato potassico; si neutralizza il liquido con carbonato potassico e poi si aggiungono ancora 32 p. di carbonato potassico, 16 p. d'alcool e 6 p. d'iodio. Scaldando a bagno maria si ottiene un' altra quantità di prodotto.

E. Schering di Berlino prepara l'iodoformio, il bromoformio e il cloroformio mediante l'elettrolisi a caldo delle soluzioni dei sali alogenici alcalini o alcalino-terrosi, in presenza d'alcool, d'aldeide o di acetone, con o senza il concorso di anidride carbonica. Per l'*iodoformio* viene impiegata la soluzione seguente:

Ioduro di potassio	50 chilog.
Acqua	500 »
Alcool.	30 »

Si produce l'elettrolisi in un vaso chiuso attraversato da una corrente di anidride carbonica. L'*iodoformio* si deposita in polvere cristallina. Se si opera in soluzione alcoolica più concentrata l'iodoformio si separa in grossi cristalli. (*Supplemento annuale alla Enciclopedia di Chimica* diretto da I. Guareschi, 1884-85, p. 194).

Suilliot e Raynaud preparano l'iodoformio facendo agire l'ipoclorito di sodio su una miscela di ioduro potassico e acetone. A questo scopo si fa una soluzione di 50 p. di ioduro potassico, 6 p. di acetone e 2 p. di idrato sodico in 1 o 2 litri d'acqua, poi a goccia a goccia si aggiunge, agitando, l'ipoclorito di sodio. L'iodoformio precipita immediatamente; continuando ad aggiungere l'ipoclorito, si precipita iodoformio sino a che tutto l'ioduro e l'acetone siano scomparsi. La quantità che se ne ottiene corrisponde quasi alla teorica.

L'*iodoformio* cristallizza in tavole esagonali (Rammelsberg e Korscharow), talora stellate, di un color giallo pallido, friabili, alquanto untuose al tatto, brillanti, di un odore assai forte e persistente, per alcuni sgradevole, che ricorda un poco quello dello zafferano, di sapore debolmente dolciastro. A temperatura ordinaria si evapora lentamente, coi va-

pori di acqua si volatilizza con facilità senza decomporsi. Fonde a 119° C., parte vaporizzando inalterato e parte decomponendosi in iodio, acido iodidrico e carbone. Ha il peso specifico di circa 2,0, e contiene 96,70 d'iodio p. 100.

È quasi insolubile nell' acqua (grm. 0,20 in 1000 cc. di acqua-Righini), nel siero sanguigno (grm. 0,212 in 1000 cc. di siero sanguigno alla temperatura ordinaria — Zeller) e nelle soluzioni acquose di acidi e di alcalini. È solubile in 75 parti di alcool a freddo, in 10 di alcool bollente, in 6 di etere (in 20 di etere e in 20 di collodione secondo la farmacopea germanica), è inoltre molto solubile nel cloroformio, nel solfuro di carbonio, negli olii grassi e volatili.

Secondo Vulpius, le seguenti sostanze sciolgono di iodoformio:

Alcool assoluto . .	4 per 100	
Etere di petrolio . .	1 » »	
Essenza di lavanda .	7 » »	
» garofani .	8 » »	
Olio di oliva . . .	20 » »	(bagno maria)
» . . .	2 » »	(temp. ordin.)
Glicerina anidra . .	1 » »	(100° C.)

L'essenza di trementina scioglie di iodoformio 4 p. 100 (Rummo e De Renzi), la benzina 1, 5 p. 100, le essenze di finocchio e di rosmarino 9 p. 100.

Humbert fino dal 1856 aveva osservato che le soluzioni di iodoformio nel solfuro di carbonio, etere, cloroformio ed altri solventi, esposte alla luce diretta solare, si decomponevano lasciando svolgere iodio: nello stesso tempo poi avvertiva che i raggi solari erano senza azione sull' iodoformio solido. Però, ultimamente, Daccomo, nel laboratorio del prof. Guareschi, ha potuto verificare che anche l'iodoformio solido e puro, per l'azione simultanea dell'aria e della luce solare diretta, si decompone, mettendo tutto l'iodio in libertà, e che questa scomposizione consiste in una vera ossidazione del carbonio, la quale può rappresentarsi colla seguente equazione:

$$\begin{matrix} C\,H\,I^3 \\ C\,H\,I^3 \end{matrix} + 5\,O^2 = 3\,I^2 + 2\,CO^2 + H_2\,O.$$

Alcune reazioni dell'iodoformio sono:

1.ª Col percloruro di fosforo si trasforma in cloroformio.

2.ª Scaldando l' iodoformio con una soluzione alcalina di resorcina, si ha una colorazione rossa che scomparisce cogli acidi.

3.ª Umettando con acqua una miscela d' iodoformio e polvere d'argento, già a freddo si sviluppa dell'acetilene.

4.ª L'iodoformio coll'alcoolato sodico fornisce ioduro di metilene, acido etilattico e acido acrilico (Butherow).

5.ª Anche traccie d'iodoformio, scaldate con timolo e potassa, danno luogo ad una magnifica colorazione violacea più persistente di quella che si ottiene pure con il cloroformio (Vitali).

6.ª Una soluzione alcoolica di iodoformio in contatto di fenato di soda o di potassa, con riscaldamento, assume una colorazione rossa (Lustgarten).

Bendiner ha inoltre osservato che la miscela di calomelano e iodoformio si decompone alla luce solare colorandosi in rosso. Scaldato col potassio detuona violentemente.

L'iodoformio, oltre che in cristalli, trovasi in commercio sotto forma di polvere giallo-chiara sottilmente triturata, molto più attiva, ma che è più facilmente sofisticabile.

I. Liebert di Lüttich ha trovato l'iodoformio falsificato con acido picrico, il quale però facilmente si svela sciogliendo il preparato impuro in acqua stillata, che si colora in giallo, e che, scaldata inoltre con soluzione di cianuro di potassio, assume un color rosso. Il cromato di piombo e i colori gialli derivanti dal catrame hanno pure servito alla sofisticazione dell'iodoformio. Le impurezze dell'iodoformio, provenienti dalla sua fabbricazione, sono principalmente costituite da ioduro di sodio o da ioduro di potassio.

Secondo Neuss, alcuni campioni di iodoformio venduti come puri danno una soluzione eterea molto colorata per separazione d'iodio. Impiegando una tale soluzione per preparare le garze iodoformiche, queste si colorano in verde, e le persone occupate in questo lavoro vanno spesso soggette ad eczemi. Vi ha del iodoformio commerciale che non si comporta a questo modo, ma dà luogo ad accidenti simili, dovuti ad una impurezza, della quale non si conosce ancora la natura. Questo fatto fu confermato dal Prof. Schmidt, relativamente ad un iodoformio venduto da una casa tedesca come assolutamente puro, e che doveva contenere questa impurezza in notevoli quantità. (*Ann. di Chimica e di Farmacologia*, Dicembre 1888, pag. 358).

Secondo il Dr. Bouma di Leida i casi di intossicazione, che talora si hanno adoprando il iodoformio come mezzo di medicatura, dipendono da impurezze dell' iodoformio stesso. Tali impurezze si riconoscerebbero nel modo seguente: si agita con acqua stillata l' iodoformio sospetto, si filtra, ed il filtrato si tratta con una soluzione alcoolica di nitrato d'argento. Dopo 24 ore, se l'iodoformio contiene delle impurezze, si ha la formazione di un precipitato nero, dovuto, secondo il Dr. Agema, ad argento ridotto.

Daccomo da 15 campioni di iodoformio di varie fabbriche italiane e tedesche, trattati nel modo sopra indicato, ha avuto dopo 24 ore un precipitato bruno-violaceo ed apparentemente nero, che ha trovato però costituito non già da argento ridotto, ma da ioduro d'argento: in nessun caso ha potuto osservare la riduzione di argento metallico.

I saggi che si devono praticare per riconoscere la purezza dell'iodoformio (*Supplemento annuale alla Enciclopedia di Chimica* diretto da I. Guareschi, 1884-85, pag. 196-197) sono: 1.° Esame microscopico. 2.° Punto di fusione. 3.° Solubilità. 4.° Insolubilità nell'acqua. 5.° Ricerca delle materie fisse. 6.° Volatilizzazione col vapore d'acqua. 7.° Dosamento dell'iodio.

1.° Il iodoformio esaminato al microscopio deve presentarsi sotto forma di laminette gialle esagonali a bordi irregolari e dentellati.

2.° Quantunque il punto di fusione dell'iodoformio sia, secondo alcuni autori, 119°, pure potrà ritenersi come buono quando fonde tra 115° e 120°.

3.° Gr. 0,50 di iodoformio si devono sciogliere perfettamente in 40 gr. d'alcool a 90 per 100 freddo ed in 6 gr. di alcool bollente; la stessa quantità si deve pure sciogliere in 10 gr. di etere.

4.° Agitato con acqua distillata, questa deve separarsi perfettamente limpida, ed il iodoformio non si deve sciogliere menomamente. L'acqua filtrata, trattata:

α) con nitrato d'argento in soluzione acquosa od alcoolica, non deve dare alcun precipitato (mancanza di ioduri).

β) con acqua di cloro e colla d'amido, non deve colorarsi in azzurro (mancanza di ioduri).

γ) colla soluzione di gas solforoso e colla d'amido, non deve colorarsi in azzurro (mancanza di iodati).

5.° Scaldato su lastra di platino, deve volatizzare senza lasciare alcun residuo; se si ha un residuo, vuol dire che contiene delle sostanze minerali, che si possono riconoscere col metodo generale di analisi.

6.° Scaldato con poca acqua in un tubo da saggio, deve volatizzare completamente col vapore di acqua.

7.° Il dosamento dell'iodio si fa coi noti metodi di dosamento degli alogeni nelle materie organiche.

Proprietà fisiologiche. — Il valore dell'iodoformio e la sua superiorità di fronte agli altri composti iodici dipendono dalla forte quantità di iodio che esso contiene (96,70 %), iodio che, reso libero, e allo stato nascente, dispiega la sua azione sul protoplasma dei tessuti. Solo una piccola parte dell'iodoformio viene eliminata indecomposta per le vie respiratorie (Righini, Semmola, Rummo): tracce d'iodoformio sembrano pure eliminarsi inalterate per la via della cute col sudore (Binz), e per la via dei reni, dopo le grandi dosi, (Humbert, Moretin e Gubler).

Effetti locali. — Applicato in polvere sulla cute intatta, non determina fenomeni di sorta: sulla cute sprovvista dello strato corneo spiega una lieve azione anestetica e si assorbe con una certa rapidità, tanto che già dopo mezz'ora circa è possibile dimostrare l'iodo nella saliva e nell'orina: sulle ferite più o meno profonde, suppurate o no, influisce fa-

vorevolmente, avvivando la granulazione, e, conseguentemente, la cicatrizzazione.

Applicato sulle mucose non porta alcuna azione irritante. Anche grandi quantità possono venire assorbite dallo stomaco, dall' intestino, dalla cavità peritoneale senza produrre iniezione ed iperemia. Parimente se si insuffla dell' iodoformio finamente polverato nella laringe e nella trachea, non si osservano fenomeni irritativi.

Ingerito fino alla dose di un grammo , però frazionatamente , non induce nel tubo gastro enterico disturbi di sorta, eccita anzi alquanto l'appetito. In seguito alle dosi di 50 centigr. per volta possono insorgere nausea, vomito, scariche dissenteriche, fenomeni che scompaiono, sospesa l'amministrazione del medicamento.

Il più degli infermi risentono ben poco dell'odore e del sapore ingrati dell'iodoformio. Solamente a pochi di essi il rimedio è così sgradevole che , anche dato a dosi minime , produce costantemente perdita dell'appetito e temporaneamente vomito.

Effetti generali. — Le piccole dosi di iodoformio somministrate per bocca non manisfestano speciali effetti. Rossbach dava all'uomo grm. 1,50-2,00 d' iodoformio senza un' azione spiccata.

Sistema nervoso e muscolare. — I primi e più lievi fenomeni consistono in dolore di capo , affievolimento della memoria , mutabilità di carattere, insonnia. I disturbi psichici più gravi si manifestano per lo più di notte: gli ammalati si agitano irrequieti e cercano di lasciare il letto, di gettarsi dalla finestra spinti da illusioni e da allucinazioni (delirio di persecuzione), stracciano le lenzuola o apparecchi di medicatura, ora ciarlano, ora inveiscono contro gli assistenti, si hanno in complesso dei veri accessi frenetici. Oberländer vide per la sommistrazione giornaliera di grm. 0 ,80 d'iodoformio, una volta dopo 7, ed altra volta dopo 80 giorni, i seguenti fenomeni di avvelenamento: vertigini, vomito, sonnolenza interrotta da periodi di eccitazione, convulsioni dei muscoli del volto, violenti dolori di capo, delirio, angoscia mortale. Negli individui giovani l'intossicazione iodoformica si manifesta dopo un breve periodo di eccitamento, talora, sotto il quadro di una meningo-encefalite grave: segni di paralisi generale del cervello (perdita della coscienza, sopore, coma), fuoruscita involontaria di feci e di orina insieme a gran debolezza generale: ordinariamente l'esito è allora fatale.

Secondo le belle e accurate ricerche di Rummo, l' azione dell'iodoformio sul sistema nervoso e muscolare degli animali in esperimento è la seguente.

Nelle rane determina prima fenomeni di depressione, più tardi fenomeni di eccitamento. Applicato direttamente sui muscoli induce diminuzione della contrattilità elettrica fino alla completa estinzione di essa, analoga azione verificasi portato sui nervi. Una mezz'ora od un'ora dopo

l'iniezione sotto cutanea di grm. 0,03-0,04, si ha un periodo di paralisi motoria e paresi della sensibilità, cui tien dietro un periodo di aumento della eccitabilità riflessa, con conseguente rigidità analoga alla tetanica, in mezzo alla quale l'animale muore.

Nei mammiferi l'applicazione dermica e ipodermica dell' iodoformio determina a preferenza anestesia locale, pochi sono i fenomeni generali, e ciò in causa della sua poca solubilità e limitazione della superficie di assorbimento. Con 3 o 4 grm. d' iodoformio introdotto nello stomaco di cane vigoroso notò:

Primo periodo. « Sonno profondo, tendenza a fuggire la luce ed i rumori e a nascondersi in un angolo (questi fenomeni sono appena apprezzabili nei conigli e nei porcellini d'india), debolezza generale, anestesia generale poco intensa, andatura da ebbri, riflessi cutanei e tendinei poco modificati, pupille ristrette da prima, ma reagenti alla luce. In questo periodo l'eccitabilità della regione corticale, detta motrice, del cervello s'indebolisce ».

Secondo periodo. « Paraplegia spasmodica; i due arti anteriori sono presi da contrattura, l'animale incrocia le zampe l'una al di sopra dell'altra; gli arti superiori sono portati in fuori in modo da allargare la base di sostegno; tremore in seguito di movimenti intenzionali; esagerazione dei riflessi tendinei, trepidazione spontanea e provocata; sensibilità poco modificata; conservazione dell'intelligenza; pupille poco dilatate; erezione permanente del pene con edema del prepuzio. Più tardi tendenza a rinculare ed a girare in un piccolo spazio ».

Terzo periodo. « Grida ripetute; contrazioni tetaniformi intense e generali (opistotono, meno frequenti ortotono e pleurototono); eccitabilità riflessa aumentata; qualche convulsione clonica; tendenza alla rotazione; respirazione difficile; pupille dilatate. La morte sopraggiunge in un accesso convulsivo violento, malgrado la respirazione artificiale. La sezione trasversale della midolla cervicale non ha influenza sulle convulsioni tetaniformi. Il sonno naturale, l'eterico, il cloroformico attenuano, ma non fanno sparire, le contrazioni tetaniformi ».

Rummo amministrava l' iodoformio agli animali in esperimento sia in polvere, sia in dissoluzione nell'olio di mandorle o di oliva, scegliendo per vie di assorbimento lo stomaco, il peritoneo, il connettivo sotto cutaneo, sia facendone inalare i vapori a mezzo di un apparecchio speciale.

La narcosi, ottenuta da Franchini e Righini a mezzo dell'inalazione dei vapori d'iodoformio, non è stata verificata in seguito da alcun altro sperimentatore, pur valendosi dello stesso metodo. Kendrik, Binz, Högyes, Rummo hanno osservato prodursi la narcosi solamente introducendo l'iodoformio nello stomaco o nel peritoneo. Binz ha ottenuto lo stesso effetto anche con iniezioni sotto cutanee di soluzione oleosa d'iodoformio. Nei cani e nei gatti sono sufficienti le dosi di grm. 0, 3-1,4 per ogni Kg.

di peso del corpo per aversi la narcosi, nei conigli non si hanno fenomeni narcotici che con dosi mortali.

Circolazione e respirazione. — Secondo le ricerche di Rummo, nelle rane, per la introduzione sotto la pelle di 2 centigrm. di iodoformio, si verifica, prima di ogni altro disordine funzionale, diminuzione progressiva delle contrazioni ventricolari; le sistole aumentano di energia e si mantengono regolari ed ampie, rarissimamente, e solo per le grandi dosi, si osserva, ma transitorio, un periodo di aritmia. Dopo 3 o 4 ore, se la dose è forte, il cuore si arresta in diastole. I capillari della membrana digitale al principio dell'assorbimento dell'iodoformio si dilatano, quindi si contraggono.

I moti respiratorii colle piccole dosi non si modificano, colle forti dosi si osserva dapprima un acceleramento, quindi un rallentamento, e, infine, l'arresto di essi.

Nei cani con 1 grm. di iodoformio si ottiene un rallentamento dei movimenti cardiaci, però senza diminuzione d'energia e senza irregolarità nelle contrazioni, e con aumento della tensione arteriosa. Con 2-4 grm. si hanno indebolimento della pressione intracarotidea e diminuzione del numero delle pulsazioni ventricolari: 4 o 5 ore più tardi la tensione ritorna al normale, anzi ne segue un aumento. Con dosi più forti, dopo il rallentamento, si verificano l'accelerazione e l'irregolarità.

Alla dose di 1 grm. notasi un leggiero aumento dei moti respiratori, il quale si fa sempre più accentuato, diventando anche irregolare, dietro le dosi di 2, 4 e più grm.

Nell'uomo, in casi di intossicazione per iodoformio, il polso e l'azione cardiaca sogliono essere indeboliti, il polso è piccolo e frequente (150-180 battiti al minuto primo). In quanto alla respirazione in alcuni casi di avvelenamento si è osservata dispnea, molto probabilmente in relazione coll'aumentata velocità del circolo sanguigno.

I globuli rossi del sangue nel coniglio secondo L. v. Hoffer diminuirebbero. Höffmann li ha visti aumentare negli individui sifilitici. Anche Rummo, dietro le forti dosi di iodoformio, ha notato diminuzione dei globuli rossi che divengono framboasici.

Temperatura — Cösfeld osservò per l'uso dell'iodoformio un abbassamento termico. Rummo vide che nei mammiferi, cani in specie, le dosi che non superano i grm. 1,50 non modificano in modo sensibile la temperatura. Con 2 o 3 grm. in una sola volta dopo 3 ore la temperatura si eleva di $0,^{0}5$-$0,^{0}8$C., e nelle 24 ore fino di 1^{0} e $1,^{0}5$. Con 4 o 5 grm. si ha abbassamento notevole della temperatura, e può darsi che questa sia preceduta da elevamento transitorio, la depressione massima (4^{0} o 5^{0}C.) si ha al 2.° e 3.° giorno. Nella Clinica chirurgica di Siena furono osservati due casi di ipertermia temporanea per medicatura all'iodoformio.

Apparecchio digestivo. — Nei cani l'iodoformio alla dose di grm.

1-1,50, somministrato in una sola volta, o di 30-40 centigrm. per più giorni, non dà luogo a disturbi gastro-intestinali apprezzabili, solamente gli animali bevono acqua con avidità, ed hanno evacuazioni più abbondanti e liquide. Due a tre grm. del medicamento dati in una sola volta oppure un grm. quotidianamente per varii giorni, spesso producono ripugnanza per gli alimenti solidi: per tale dose si hanno talora vomito, numerose evacuazioni liquide colorate in giallo, raramente con muco e sangue. Quattro, cinque e più grm. portano disgusto per gli alimenti, sete intensa, vomiti ripetuti, deiezioni frequenti e dissenteriche. Somministrando per più giorni grm. 1-1,5 di iodoformio l'animale diventa stupido, dorme buona parte della giornata, dimagra rapidamente. Tali fatti si verificano pure, quantunque meno intensi, anche quando il medicamento non viene amministrato per la via della bocca (Rummo).

Secrezioni. — L'influenza dell'iodoformio sulle varie secrezioni venne primieramente e con esattezza determinata da Rummo, il quale, somministrando l'iodoformio per la via della bocca, o per iniezione nel peritoneo e sotto la pelle (grm. 0,50 d'iodoformio in grm. 3,50 di etere), raccogliendo poi i liquidi di secrezione direttamente dai condotti glandulari, e determinando il momento in cui compariva la reazione dell' iodo, vide aumentarsi tutte le secrezioni nell'ordine seguente: I.° saliva sottomascellare e bile; 2.° orina; 3.° saliva parotidea e succo pancreatico. L'acceleramento delle secrezioni dura in media 40': lo scolo, rapido nei primi minuti, successivamente si rallenta, torna al normale e anche diminuisce. Tutte le secrezioni conservano i loro caratteri fisico-chimici normali, eccettuata la bile, che diventa meno filante, meno densa e meno colorata. I liquidi secreti dalla mucosa gastrica e intestinale, specie da quest'ultima, e, frequentemente, quelli di tutte le altre mucose, aumentano.

Alla dose di 20 centigrm. nell'uomo sano l'iodoformio aumenta l'eliminazione dell'urea (Fubini e Spallitta).

Azione antisettica. — Le proprietà antisettiche dell'iodoformio, accennate già da Righini, per cui questi ne consigliò l'uso per purificare l'aria degli ambienti di opifici, di filatoi, ecc., furono confermate dalle esperienze di Mikulicz e Paneth, Zeller ed altri. I due primi poterono constatare che nei liquidi nutritivi, secondo che erano più o meno saturi di iodoformio, lo sviluppo dei funghi vi si mostrava ritardato ed anche completamente arrestato.

A. Zeller ha osservato che la putrefazione del pancreas può venire notevolmente ritardata dall' iodoformio, quando si abbia la precauzione di agitare spesso il pancreas sminuzzato e mescolato coll' iodoformio stesso. Se in seguito Fischer, Kocher ed altri ebbero a negare all' iodoformio qualsiasi proprietà antisettica, ciò dipendeva dal fatto che nelle loro esperienze l'iodoformio, come poco solubile e piuttosto pesante, si depositava sul fondo dei recipienti, non rimanendone in soluzione che mi-

nime tracce. Secondo A. Zeller, gli effetti antisettici possono anche mancare se l'iodoformio non venne aggiunto che in quantità molto piccole, per cui volatilizzandosi non ne rimane più nel liquido. Binz insiste nel credere che l'iodio, che si libera dall'iodoformio sotto l'azione della luce e del protoplasma vivente, sia un forte veleno per gli organismi inferiori. Miquel pone l'iodoformio fra le sostanze fortissimamente antisettiche, essendo capace alla dose di grm. 0,60 di impedire la putrefazione di un litro di brodo.

Il potere antibatterico dell'iodoformio, stato ammesso da tutti (1880-1882) sulla base di numerose osservazioni cliniche, e, primieramente da Mosetig v. Moorhof, alquanto scosso nella sua rinomanza dalle osservazioni di Perroncito, (1883), di Giordano (1884), di Lister, di Tilanus, di Lübbert ecc., venne recisamente negato da Chr. Heyn e Thorkild Rovsing danesi (*Fortschrifte der Medicin*, n.° 2, 1887) Questi, partendo dalla teoria che l'iodoformio è germicida per l'iodio che mette in libertà, prepararono soluzioni di esso in olio di oliva e in siero, e, dopo averle sterilizzate, le mescolarono con mezzi di cultura contenenti svariati microrganismi; si servirono pure dell'iodoformio in polvere o sospeso nell'acqua, ed esperimentarono inoltre su conigli, ai quali iniettavano varie specie di microrganismi mescolati con iodoformio. Dalle numerose ed accurate ricerche così condotte conclusero che l'iodoformio non solo è assolutamente inefficace quale antisettico, ma è di più pericoloso, giacchè, come lo dimostrarono due esperimenti, può contenere microrganismi patogeni introdotti in esso per mezzo di spatole, di pennelli e di spray da iodoformio non netti.

Contro queste asserzioni azzardate e così esplicite sorsero vive proteste, specie da parte dei chirurghi, e una violenta critica, firmata R. W. e comparsa nella *Wiener Medizinische Wochenschrift* in data 5 Febbraio 1887, tentava infirmare i resultati dei due danesi, fondandosi specialmente sui buoni resultati ottenuti da tutti coll'iodoformio nella pratica chirurgica. Poten, rispondendo ad Heyn e Rovsing, fa notare che, per quanto esatte sieno le loro ricerche, esse non sono dimostrative: infatti l'iodoformio è insolubile nell'acqua, e si comprende come esso non possa così agire da antisettico; è solubile nell'olio, nell'etere, ecc. ma si sa che delle soluzioni antisettiche non sono realmente attive che quelle acquose. Heyn e Rovsing, riprendendo le obiezioni loro fatte da Poten, osservano che non è ancora provato che l'iodoformio agisca per l'iodio che contiene: d'altro lato, se l'iodoformio è insolubile, non può esso agire volatilizzandosi? I partigiani dell'iodoformio, Mosetig v. Moorhof in particolare, ammettono che in tal modo agisca nelle anfrattuosità delle piaghe.

Tricomi, in una delle sedute della Società Italiana di Chirurgia tenutesi in Genova (Aprile 1887), affermò, basandosi su numerose esperienze cliniche e sperimentali, che l'iodolo e l'iodoformio non posseggono che un lieve potere antisettico, per cui emise l'opinione che non avessero

da usarsi queste sostanze prima di averle rese asettiche, o d'averle associate a corpi di valore antisettico provato. Ceci convenne con Tricomi, facendo però notare le proprietà eminentemente stimolanti di queste polveri. Postempski spiegò i risultati di Tricomi con la poca solubilità dei due composti dell'iodio da lui usati. Novaro, facendo prima osservare che alle conclusioni di Tricomi erano già pervenuti Bottini e Giordano, disse questi corpi asettici, e ciò dietro ricerche cliniche da lui istituite. Durante osservò che l'iodoformio e l'iodolo clinicamente hanno un valore antisettico superiore a quello riconosciutogli dagli sperimentatori, forse in rapporto allo sviluppo d'iodo allo stato nascente per la decomposizione che queste sostanze subiscono a contatto dei tessuti viventi.

Bergonzini e Simonini al Congresso medico di Pavia dissero l'iodoformio debole antisettico: a questa opinione si associò pure Secchi.

Bossowiski ha osservato che non tutte le ferite sulle quali si mette l'iodoformio vanno esenti da microrganismi, i quali, però, allorchè non patogeni, non ritardano la cicatrizzazione. In una metà dei casi rinvenne lo staphilococcus piogenus albus, il quale non esercita pressochè alcuna influenza, e due terzi di tali ferite guariscono per primam, o suppurano limitatamente. Quando esiste, però raramente, lo staphilococcus piogenus aureus, si ha sempre la suppurazione.

P. Baumgarten e Kunze hanno visto che l'iodoformio negli animali non impedisce lo sviluppo dei bacilli tubercolari, di quelli della septicemia del coniglio e di quelli del carbonchio e dello staphilococcus aureus. Anche Lübbert ha osservato che l'iodoformio in polvere o in soluzione, sviluppi o no iodio, non impedisce lo sviluppo delle colonie di staphilococcus aureus. L'iodoformio, secondo l'A., non è che un antisettico imperfetto, però bisogna rimarcare, dice l'A. stesso, che i fenomeni che si verificano nei tubi di assaggio devono diversificare alquanto da quelli che si producono in un vivente, dove le condizioni di sviluppo e la vitalità delle culture sono affatto differenti. L'iodoformio sulle piaghe, sempre secondo Lübbert, agirebbe così: sotto la sua influenza, si formano alla superficie di esse prodotti particolari di coagulazione. che non sono propizî allo sviluppo dei microrganismi: in tal modo, disseccandosi la piaga, e venendosi a impedire la accumolo dei prodotti di secrezione, è facilitato il processo di rigenerazione di tessuti. Anche König crede di togliere di mezzo le contradizioni esistenti intorno all'azione antisettica dell'iodoformio coll'ammettere il fatto che esso, impedendo quasi del tutto qualunque secrezione, toglie ai microrganismi il miglior terreno nutritivo, cioè, i secreti delle ferite.

In quali condizioni l'iodoformio agisca come vero antisettico è stato ultimamente stabilito dalle ricerche di Ruyter, Behring, Scheurlen, Saenger, Sattler, Neisser, Di Mattei e Scala.

Gustav v. Ruyter ha concluso che l'iodoformio all'infuori dei tes-

suti animali non ha azione alcuna antiparassitaria, e che in tal caso agisce tutto al più come semplice filtro protettore, ma che se per contro è messo in condizioni da poter svolgere iodio, allora diventa buono antisettico: così. ad esempio, a contatto del pus, oppure dei microrganismi o delle ptomaine del pus stesso, mette in libertà dell'iodio, che impedisce da un lato lo sviluppo dei microrganismi e dall'altro induce nelle ptomaine, che possono, secondo le ricerche di Scheurlen, produrre pus anche senza cooperazione di microrganismi, una decomposizione chimica da renderle inatte ad originare ulteriormente pus. Alle stesse conclusioni è pervenuto Behring sperimentando colla cadaverina, colla pentametilendiamina e con altre ptomaine del pus o del siero di sangue infetto.

Saenger, sperimentando sul bacillo del carbonchio, ha riconosciuto all'iodoformio un forte potere antisettico locale.

Secondo Sattler, l'iodio, che si svolge dall'iodoformio in opportune circostanze, impedisce lo sviluppo di batteri patogeni non solo, ma distrugge anche i loro prodotti, cioè, le ptomaine. L'iodoformio non agisce a distanza, ma solo sui microrganismi che si trovano ad immediato contatto colla sua molecola in decomposizione. Il Chirurgo troverà difficilmente un migliore antisettico dell'iodoformio a causa della sua trasformazione lenta e continua.

Anche per A. Neisser sono i prodotti di decomposizione dell'iodoformio che esercitano l'azione antibatterica, e, precisamente, l'iodo libero e in stato nascente: le soluzioni comuni d'iodio, quali possono essere sopportate dalle ferite, non dispiegano azione antisettica.

Ultimamente E. Di Mattei e A. Scala, nel Laboratorio di Igiene del Prof. Celli a Roma, hanno studiato l'azione antisettica dell'iodoformio e dell'iodolo, venendo alle seguenti conclusioni: (*Bull. della R. Accademia Medica di Roma.* Anno XIV, t. VIII, pag. 387).

1.° La gelatina e il siero di sangue sono sostanze poco adatte a provocare la decomposizione dell'iodoformio e dell'iodolo, per cui in questi terreni nutritivi non si resero sterili che le sole colture del vibrione del colera, e non si ebbe che debolissima reazione d'iodio; 2.° tanto nella gelatina fluidificata dei batteri stessi, sui quali si sperimentava, quanto nel latte e nel brodo, oltre che un acceleramento nella distruzione del vibrione del colera, si ebbe anche distruzione dello stafilococco e del bacillo del carbonchio, ed anche in tempi brevi, relativamente alla loro resistenza. I saggi chimici mostrarono nelle culture sterili una quantità d'I. molto maggiore che nelle culture non sterili; 3.° il pus mescolato sia coll'iodoformio che coll'iodolo rimase sterile alla luce (temperatura ambiente), ed al buio (temperatura della stufa), in tempo relativamente breve: forte reazione d'iodio; 4.° le culture al buio, alla temperatura ambiente, non mostrarono differenza nei risultati di quelle alla luce alla stessa temperatura; 5.° le culture piatte diedero risultati senza paragone migliori

di quelle in tubicini, cioè, la distruzione dei microrganismi fu più celere, come pure la quantità d'ioduri svelati dalla reazione maggiore; 6.° le culture di controllo con polvere di vetro non furono sterili nemmeno dopo 20 giorni; 7.° il calore della stufa favorì la decomposizione degli antisettici ed accelerò perciò la morte dei microrganismi; 8.° l'iodoformio agisce più energicamente dell'iodolo, ed è più decomponibile di questo, poichè in tutti i casi le quantità d'ioduro furono sempre superiori nelle culture con iodoformio che con iodolo.

L'iodoformio e l'iodolo hanno un potere antisettico non dubbio, e questa loro proprietà è dovuta all'iodio, che essi sono in grado di sviluppare allo stato nascente allorchè si trovino a contatto con sostanze, che, come il pus, sono molto riducenti.

Perroncito ha constatato che l'azione antisettica dell'iodoformio si manifesta quando il medicamento in parola è sciolto nell'alcool, venendosi allora a separare dell'iodio. Bergmann raccomanda l'iodoformio in soluzione eterea alcoolica, la quale riesce così straordinariamente antisettica.

Azione antitubercolare. — P. Bruns ha visto che l'iodoformio per iniezioni, nella cura degli ascessi tubercolari, distrugge lo strato contenente tubercoli, e che si ha un rigoglioso sviluppo di granulazioni che portano a rapida cicatrizzazione. Tale azione antitubercolare sarebbe riferibile all'iodio, che, in presenza del pus dell'ascesso, si separa dall'iodoformio. Nauwerck, il quale ha esaminati dei frammenti delle pareti di ascessi tubercolari così curati da Bruns, ha trovato che, nello spazio di alcune settimane, i bacilli tubercolari scompaiono, e che i tubercoli vanno incontro a degenerazione grassa e a necrosi, formandosi poi un robusto tessuto di cicatrice. Molti chirurghi, e tra questi G. Turazza, non hanno riscontrato questa azione specifica antitubercolare dell'jodoformio nei focolai tubercolari delle ossa e della pelle. Tali risultati sono appoggiati dalle ricerche sperimentali di Kunze, Baumgarten, Rovsing, il quale ultimo conclude che l'iodoformio non solo non possiede alcuna azione antitubercolare, ma che anzi favorisce lo sviluppo del virus: difatti, pezzetti di tessuto tubercolare, mescolati con iodoformio e quindi messi nella camera anteriore di occhi di animali, sviluppano la tubercolosi assai meglio di altri non misti a iodoformio. Anche Kônig non crede all'azione specifica dell'iodoformio sulla tubercolosi. I risultati apparentemente favorevoli, che si hanno in tali circostanze, sono dovuti a che l'infezione tubercolare non può espandersi ulteriormente per mancanza di secreto, determinata dall'applicazione dell'iodoformio.

Assorbimento dell'iodoformio, fasi che subisce nell'organismo, forme e vie di eliminazione. — Mentre gli effetti del cloroformio devonsi attribuire unicamente ed esso stesso, l'iodoformio invece, almeno in buona parte, non agisce che per l'iodio che da esso si separa.

Secondo Högyes l'iodoformio viene assorbito sciogliendosi nelle sostanze grasse colle quali viene a contatto sotto la pelle, nello stomaco, nelle cavità sierose. Falkson ha osservato che l'iodoformio in cristalli, introdotto nella cavità addominale di conigli e cani senza solventi, vi è rapidamente assorbito e provoca una intossicazione iodica.

L'iodoformio, assorbito che sia, per l'azione dei tessuti e dell'ossigeno fornitogli dall'ossiemoglobina, lascia svolgere iodio, al quale, secondo Binz dovrebbero esclusivamente riportarsi gli effetti dispiegati dal medicamento in parola. Binz conforta questo suo asserto con l' identità degli effetti tossici ottenuti dall'iodio libero, dall'ioduro di sodio, dall'iodato di sodio e dall'iodoformio.

Högyes e Zeller ammettono che l'iodio, svoltosi dall'iodoformio, in parte almeno, contragga una combinazione cogli albuminoidi dei tessuti formando della iodoalbumina, la quale, a contatto degli acidi dei tessuti protoplasmatici, lascerebbe separare iodio, che solamente allora eserciterebbe la sua azione. Secondo altri l'iodio libero, in presenza degli alcali del sangue, si trasforma subito in iodati e ioduri, i quali, come la iodoalbumina, venuti a contatto degli acidi dei tessuti, si sdoppiano lasciando svolgere iodio. Comunque sia, tutte queste ipotesi si accorderebbero nell'ammettere che l'iodoformio agisca sui tessuti a mezzo dell'iodio, che dal medesimo si mette transitoriamente in libertà.

Secondo le ricerche di Pellacani l'influenza dell'iodoformio sull'organismo non deve riportarsi a prodotti iodo-albuminati, nè a iodio libero, ma bensì a iodati, e, massimamente, all'iodoformio, il quale circolando, in buona parte, inalterato, possiede « quelle proprieta fisiologiche, che la sola influenza dei suoi prodotti di scomposizione non basta a spiegare ». Al pari di E. Harnach, che in un caso di avvelenamento acuto nell'uomo trovò presenza d'iodoformio nel cervello, Pellacani riscontrò notevoli quantità d'iodoformio inalterato nei visceri di animali avvelenati con il corpo in parola. Questo fatto sarebbe appoggiato dall'eliminazione dell'iodoformio in natura per le vie del respiro e del sudore.

Anche prima di Pellacani, Rummo (1883) era venuto nella convinzione che il più dei fenomeni, che si hanno per l'iodoformio, fossero dovuti all'iodoformio stesso disciolto dai grassi (quelli dello stomaco, del connettivo sotto cutaneo, ecc.), assorbito e circolante indecomposto. Secondo lo stesso autore, altra parte dell'iodoformio viene assorbita allo stato di ioduro di sodio o in combinazione con sostanze albuminoidi: per alcuni, tale passaggio dell'iodio libero a ioduro o a composti iodoalbuminati avverrebbe solamente dopo che l'iodoformio è stato assorbito inalterato.

Attraverso la pelle intatta si assorbe poco o niente iodoformio, attraverso la pelle decuticulata l'assorbimento è abbastanza rapido. Assorbesi pure bene per inalazione o per la via sotto cutanea disciolto nel-

l'alcool, nell'etere, negli olii. Le vie più pronte e più potenti sono quelle dello stomaco e del peritoneo.

L'iodio, che dall'iodoformio si separa nei tessuti, si elimina la più gran parte per le orine come ioduro alcalino in massima proporzione, come iodato (Rummo, Harnach e Gründler, Pellacani) e come combinazione organica, sotto la qual forma fu rinvenuto per la prima volta da Harnack in un caso di avvelenamento letale per iodoformio nell'uomo. L'eliminazione di iodoformio inalterato per l'orina non è stata potuta constatare anche in casi di avvelenamento (Lustgarten e Mikulicz). Allo stesso resultato è pervenuto Rummo negli avvelenamenti sperimentali. Per contro Humbert, Moretin e Gubler avrebbero trovato traccie d'iodoformio indecomposto nell' orina. L' eliminazione di iodoformio inalterato per le vie respiratorie è stata accertata da Righini, Semmola, Rummo.

L'iodoformio, che viene somministrato per uso interno a dosi piuttosto rilevanti, ritrovasi in parte immutato nelle feci (Zeller).

Dimostrazione e determinazione dell'iodoformio nell'orina, nella saliva ecc. — Per il semplice riconoscimento dell'iodio si hanno varî metodi. Harnach e Gründler raccomandano il seguente, che, secondo essi, svelerebbe fino 1/75000 di ioduro. Si aggiungono a un po' di urina pasta d'amido, acido solforico diluto, acido azotico fumante ed alcune gocce di solfuro di carbonio. Il liquido si colora in bleu: agitando, un poco d'iodio si scioglie nel solfuro di carbonio che prende un colore violetto, mentre al disopra si ha un anello bleu di ioduro di amido. Se esistono iodati, la colorazione si ottiene senza aggiungere acido azotico. Dell'iodio in combinazione organica nell'orina bisogna far la ricerca previa incinerazione con soda dell'orina stessa. Per la ricerca dell'iodio nella saliva possono usarsi gli stessi metodi, o anche un altro indicato da Starcke, che corrisponde benissimo, e che consiste nell'aggiungere alla saliva un po' di calomelano, che, in presenza di ioduri, dà luogo alla formazione di ioduro mercurioso che è giallo:

$$Hg_2\,Cl_2 + 2\,I\,Na = Hg_2\,I_2 + 2\,Cl\,Na.$$

Oltre che nell'orina e nella saliva, con questi processi svelasi iodio nel latte, nel sudore, nel muco nasale, nell'umor vitreo dell'occhio (Rummo), ecc.

Per l'analisi quantitativa, Harnack e Gründler trovarono che, se si tratta direttamente l'orina con cloruro di palladio e si pesa l'ioduro di palladio, si hanno valori molto alti. Essi propongono il seguente metodo: una determinata quantità d'orina viene alcalizzata con un eccesso di soda ed evaporata a secchezza in una capsula di platino, il residuo viene abbruciato e arroventato. Si estrae la cenere con acqua bollente e si filtra. Si brucia nuovamente il residuo insieme col filtro, previa aggiunta di

poca soda, si estrae, si lava e si ripete ancora l'operazione una o due volte. Mescolati i liquidi filtrati e acidificati cautamente con acido cloridrico, si precipitano con cloruro di palladio. Siccome il precipitato si deposita lentamente, è bene attendere 24 ore. Si raccoglie il precipitato su filtro pesato, si lava con acqua bollente, si secca e si pesa.

Sede e natura di azione — Stando alla forma morbosa determinata dall'iodoformio, esso agisce sui centri nervosi diminuendone il potere funzionale, donde l'indebolimento e l'abolizione dei movimenti spontanei, la lieve diminuzione della sensibilità e dei riflessi, e il sonno. Dopo questo periodo di depressione, il medicamento porta una irritazione meccanica sugli elementi dei centri nervosi, specie della midolla, e ne esagera il potere funzionale, donde il periodo convulsivante e le contrazioni tetaniformi.

Secondo le ricerche di Binz, l'iodio agirebbe sulle cellule fino alla loro completa paralisi, e ciò si verificherebbe non solo pei globuli bianchi, ma anche per le cellule del cervello.

Sempre secondo Binz, i buoni effetti dell'iodoformio applicato alle ferite, nelle quali arresta o modera grandemente il processo suppurativo e agevola lo sviluppo di rigogliose granulazioni, sono dovuti all'iodio che si svolge e che, al pari della chinina, dell'acido fenico, dell'acido salicilico, inibisce quasi interamente la migrazione dei corpuscoli bianchi del sangue, agendo contemporaneamente sui microrganismi proprii della suppurazione.

Avvelenamento per iodoformio. — Secondo le ricerche di Rummo, le dosi del medicamento, che in diversi animali si devono considerare veneficamente mortali, sono le seguenti:

L'iniezione sotto cutanea di 0,02 di polvere di iodoformio fa morire le rane, del peso di 30 grm. circa, nel periodo di 12-24 ore; la dose di 0,04 uccide l'animale nello spazio da 6-12 ore; esso può sopravvivere alla dose di 0,005 a 0,008.

Nei porcellini d'India la dose di iodoformio (così per via stomacale che per la peritoneale), necessaria per determinare la morte nello spazio di due o tre giorni, è di 1.50 a 2 grm.

Pei conigli del peso di 2,000 a 2,300 la dose mortale è di 2,50 a 2,75 grm.; la morte avviene dopo due o tre giorni.

Nei cani di 10 Cg. circa, 4 grm, somministrati per via stomacale o peritoneale, determinano la morte in due o tre giorni.

Ammettendo, però con molta riserva, uguale tolleranza per parte dell'uomo, a determinare la morte non occorrerebbero meno di 20-24 grm.

I fenomeni, che accompagnano l'avvelenamento per iodoformio nell'uomo, vennero già ricordati, trattando degli effetti generali del medicamento sul sistema nervoso e muscolare, sulla respirazione, sulla circolazione, ecc.

Ai disturbi generali si associano talora svariate forme di eruzioni cutanee, le quali possono manifestarsi anche indipendentemente da dett disturbi. Zeissl pubblicò due casi, nei quali l'uso esterno dell'iodoformio produsse una eruzione cutanea eritematosa ed a chiazze.

Le Dentu, tra i fenomeni locali iodoformici, cita l'eritema papuloso e l'eczema, e riporta il caso di un amputato di gamba, a cui si riaperse la cicatrice, e che medicato perciò coll'iodoformio, dopo 10 giorni di tal cura, ebbe un eczema della parte posteriore della coscia e della natica. Treves osservò un'eruzione vescicolare seguita poi da esantema papuloso per medicatura all'iodoformio. Taylor riferisce 24 casi di avvelenamento per iodoformio, in 9 dei quali l'affezione cutanea era la sola manifestazione tossica del medicamento, negli altri 16 casi vi erano disturbi costituzionali associati all'eruzione della pelle: secondo quanto osservò Taylor, le manifestazioni cutanee più comuni sono l'eritema e l'eczema. Nel XI Congresso dei chirurghi germanici, Kocher, Podratzky, Küster, Güterbock avendo riferito intorno alle frequenti complicazioni erisipelacee delle piaghe medicate coll' iodoformio, Max Schede non esitò ad accusarne l'iodoformio stesso.

Numerosi sono gli autori che hanno riportato casi di avvelenamento per iodoformio, sia per uso interno che per applicazioni esterne, ma specialmente per queste ultime, basti ricordare Oberländer, Zeissl, Taylor, Henry, Küster, Schede, Ceci, Schwartz, Whitmann, Seeligmuller, Elischer, Kocher, König, ecc.

I momenti che influenzano l'intossicazione iodoformica, secondo Mosetig, sono: 1.° la *deficienza degli alcalini del sangue*, per cui l'iodio, che si libera dall'iodoformio, si combina in massima parte coll'albumina dei tessuti eliminandosi in tal modo lentissimamente; 2.° la *quantità ed estensione delle superfici cruente*, attraverso le quali l'assorbimento dell' iodoformio si fa tanto più copioso e tanto più rapido quanto più sono ricche in adipe; 3.° lo *stato dei reni*, che, se ammalati, non si prestano alla eliminazione delle combinazioni iodiche, che così rimangono nel sangue; 4.° la *minore energia del ricambio materiale*, per cui l'eliminazione dei composti iodici si fa lentamente.

Harnack, basandosi su tre casi di avvelenamento per iodoformio in uomini da lui esaminati, ammette che tale avvelenamento dipenda essenzialmente dalla forma sotto la quale l'iodio liberatosi dall'iodoformio trovasi nell'economia; si avrebbe intossicazione quando l' iodio contrae combinazioni organiche, le quali maggior tempo impiegano ad eliminarsi. Secondo esperienze di Zeller, gr. 2,50 di iodio in 300 di soluzione albuminosa, somministrati a dei cani, impiegarono 9 giorni ad eliminarsi completamente.

Nelle *autopsie* il più delle volte si sono avuti risultati negativi; talora si sono riscontrati cuore flaccido e disteso da sangue venoso, iniezione della pia madre, edema polmonare, tal'altra degenerazione grassa

del fegato, dei reni e del cuore (Hoepff). La mucosa gastro-enterica non presenta mai ulcerazioni, ordinariamente è pallida, o, solo di rado, vi si osserva leggiera infiammazione con secrezione di muco (Nieskoswi). Negli animali, Binz, Högyes e Falkson constatarono quasi sempre degenerazione grassa del fegato, dei reni, dei muscoli e del cuore, e, talvolta, focolai apoplettici dei lobi polmonari inferiori: trovarono pure spesso lesioni indicanti gastrite con iperemia, ecchimosi, ulcerazioni della mucosa stomacale.

Rummo negli avvelenamenti sperimentali ha riscontrato: degenezione grassa di tutti gli organi, sopratutto del fegato e del cuore; glomerulo-nefrite; iperemia intensa dell'asse cerebro-spinale, sopratutto della sostanza grigia con alterazione delle cellule nervose (poliomielite acutissima); iperemia del duodeno per le dosi medie, di tutto l'intestino per le forti dosi; iperemia ed enfisema polmonare, raramente polmoniti lobulari ed infarti; ecchimosi dei pilastri del ventricolo sinistro, ecchimosi pure della milza.

Nei visceri dei morti per iodoformio Harnack trovò che era il cervello quello che conteneva maggior quantità di iodio (gr. 0,045 $^0/_0$), mentre i reni ed il fegato non ne racchiudevano che tracce. Nei cani, per contro, l'iodio fu trovato nella proporzione di gr. 0,072 $^0/_0$ nel fegato, e nella proporzione di gr. 0,015 $^0/_0$ nel cervello: il che era con tutta probabilità dipendente dal fatto che l'iodoformio veniva somministrato per la via dello stomaco.

Per la *ricerca tossicologica dell'iodoformio*, Vitali usa il seguente processo: si tagliuzzano i visceri che si pongono in storta tubolata insieme al liquido col quale fossero commisti, e si aggiunge acqua stillata. Si acidula il miscuglio con acido tartarico, si congiunge la storta con un collettore esso pure tubulato e portante alla sua tubulatura un tappo, per il quale passa un lungo e sottile tubo di vetro ad estremità assottigliata. Mediante la tubulatura si mette la storta in comunicazione con un piccolo generatore di vapore acqueo: si scalda la storta a 90° C., e si fa passare vapore di acqua, il quale trascina con sè l'iodoformio, che andrà a condensarsi con esso nel collettore.

Per la ricerca qualitativa dell'iodoformio può usarsi pure la reazione del Lustgarten già accennata in principio. Tale reazione è così sensibile che con una goccia di una soluzione alcoolica, contenente solo grm. 0,0002-0,0003 d'iodoformio, si ha ancora intenso colore rosso.

La *cura dell'avvelenamento per iodoformio*, se da applicazioni esterne, consiste anzitutto nella remozione dell'iodoformio non ancora assorbito. Se è stato di già assorbito in buona quantità, si somministrino alcalini, ad es. bicarbonato di soda (Behring), i quali provocheranno una più rapida eliminazione dell'iodio dall'organismo sotto forma di ioduri alcalini: infatti Behring avrebbe osservato che i conigli, ai quali viene sommini-

strato dell'iodoformio contemporaneamente a degli alcalini, ne sopportano in maggior quantità: si usino al tempo stesso gli analettici. Alcuni consigliano i diuretici e gli impacchi umidi per accelerare l'eliminazione dell'iodio dai reni e dalla pelle.

Applicazioni terapeutiche. — L'iodoformio fin da Bouchardat e da Righini, ma, in particolar modo durante questi ultimi dieci anni, ha avuto numerose applicazioni sia per uso interno che per uso esterno.

Righini lo raccomanda sopratutto come topico nelle *ulceri atoniche* o *torpide* (1853), ed alcuni anni più tardi (1863) insiste nuovamente sull'azione antiputida e analgesica che l'iodoformio esercita, principalmente, sulle *superfici ulcerate dei cancri*. Eastlake, Greenhalgh in Inghilterra, Demarquay in Francia (1866) hanno a lodarsi del suo impiego nei *cancri ulcerati del collo uterino*. Lallier, e, dopo di lui, Besnier e Féréol (1868) raccomandano l'iodoformio per ottenere la cicatrizzazione di *piaghe ulcerose* e *atoniche* di svariata natura, specialmente di *ulceri molli* e di *bubboni ulcerati*, e di differenti forme di *sifilidi ulcerose*. Kennedy e Boyer (1870), Isard (1872), Klinik (1876), Strokowski (1877), Oberlaender (1878), Parrot, Irnord, Niezkowsky, Pick, Labonthe, ecc. all'estero, Moleschott, Bozzi, d'Amico, Gamberini, Pellizzari, Profeta, Barduzzi, Ravà, Aphel, De Cristoforis, Bonalumi e Folinea, Testa, Cianciosi, Lupò (1879), il quale fu il primo ad applicare l'iodoformio nelle medicazioni delle *ferite aperte*, e Galli in Italia contribuiscono alla diffusione dell'impiego dell'iodioformio in svariate applicazioni esterne.

Chirurgia. — È solo però dal 1880 che può dirsi incominciato l'uso metodico dell'iodoformio in Chirurgia, allorchè Mosetig von Moorhof lo proclamò qual mezzo atto a combattere le recidive locali in seguito ad operazioni praticate per *affezioni tubercolari* o *fungose*, e dotato di proprietà antisettiche uguali a quelle della medicatura Lister. Le osservazioni di Mosetig ebbero poi ampia conferma da quelle di Mikulicz, Billroth, Gussenbauer, König ecc., che se ne servirono in tutte le grandi operazioni, in modo però così illimitato, che vennero ben presto annunciati numerosi casi di avvelenamento per iodoformio (Mikulicz, Henry, Hoeftmann). Kônig ne raccolse 32, 9 dei quali seguiti da morte, tanto che a due mesi di intervallo, dacchè erasi dichiarato entusiasta per il nuovo antisettico, ebbe a scrivere: « Non è ormai più permesso di raccomandare l'impiego dell'iodoformio come mezzo generale di medicatura dopo le grandi operazioni e nelle varie perdite di sostanza »

Adottando la classificazione di Mikulicz, la medicatura coll'iodoformio viene adoperata con vantaggio:

1.° Nelle ferite ordinarie, cioè:

α) Quelle che devono riunirsi *per primam*.

β) Quelle aperte.

γ) Le ferite settiche.

2.º Nelle ferite cavitarie, cioè:

α) Quelle delle cavità e delle superfici mucose.

β) Quelle che interessano le grandi cavità sierose.

In genere l'iodoformio nelle scontinuità di ogni specie provoca la cicatrizzazione con asepsi completa e con decorso apiretico senza portare irritazione di sorta, diminuendo contemporaneamente la secrezione, che da purulenta cambiasi in siero-mucosa. Per la sua proprietà d'impedire l'infiammazione e di attenuare la secrezione, prestasi ottimamente per la guarigione delle ferite sotto crosta. L'azione anestesica dell'iodoformio sulle ferite sembra dipendere dall'influenza dell'iodio libero sulle terminazioni nervose, quantunque Mikulicz sia piuttosto inclinato ad ammettere che tale azione sedativa sia dovuta al fatto che ferite rigorosamente asettiche, in generale, non danno dolori durante la guarigione.

Meritano quì di essere ricordati in modo particolare i vantaggi dell'iodoformio in guerra, specialmente sotto forma di garza da servire per l'emostasi (Podratzky, Mundy, Nussbaum, Bergmann).

Mosetig, che adoprò su vasta scala l'iodoformio, previa irrigazione delle ferite con semplice acqua sterilizzata, nell'Ospedale di Belgrado nell'ultima guerra serbo-bulgara, è venuto alle seguenti conclusioni:

1.º Fra gli antisettici, che in tempo di guerra devono essere applicati sotto forma di polvere, l'iodoformio è il migliore.

2.º La medicatura all'iodoformio puro è ugualmente efficace come quella all'acido fenico e al sublimato: la sua applicazione è più semplice e meno pericolosa.

Fra le *lesioni tubercolari* trattate coll'iodoformio, sono state *quelle delle ossa* e *delle articolazioni* nelle quali si sono ottenuti i migliori resultati, mancanza di febbre e di scolo purulento, guarigione rapida, la quale non è ritardata o disturbata dalla persistenza di fistole, dalla produzione di nuove fungosità, e da altri accidenti, quali si hanno in simili casi (Mosetig, Mikulicz, Gussenbauer, Leisrink, Maske, ecc).

Buoni effetti si sono pure ricavati dall'uso dell'iodoformio nelle *fungosità tendinee,* negli *ascessi tubercolari dei gangli* ecc., previo raschiamento.

Per agire sulle *fungosità sinoviali* si sono pure adottate le iniezioni parenchimatose di soluzioni iodoformiche. M. Marc See ha potuto guarire un *tumor bianco del ginocchio* in una giovinetta mediante iniezioni ripetute di iodoformio sciolto in etere. Simili resultati ha pure ottenuti Mikulicz, il quale ha osservato che le iniezioni iodoformiche sono principalmente utili nei tumori bianchi di data recente, le di cui fungosità possono subire ancora la trasformazione fibrosa, e non sono in preda a processi regressivi o a suppurazione.

Contrariamente ai buoni resultati ottenuti da tutti gli altri coll'uso dell'iodoformio nelle affezioni tubercolari, G. Neuber, alla Clinica d'Es-

march, riferisce su 18 casi di affezioni fungose o tubercolari trattate coll' iodoformio, 13 dei quali non guarirono che in capo a moltissimo tempo, 5 conservarono dei seni fistolosi, per uno fu necessaria l'amputazione. Turazza in queste stesse affezioni ebbe resultati sfavorevolissimi. Mai osservò la guarigione di focolai tubercolari ossei o cutanei, senza un precedente atto operativo. Dopo operazioni, colle quali venne asportata tutta la parte morbosa, ebbe alcune volte una guarigione per primam senza ripetizione del processo, ma molte volte ebbe riproduzione locale delle masse fungose.

Per la cura degli *ascessi freddi,* per lo più di natura tubercolare, massime di quelli profondi, poco accessibili e vasti, in questi ultimi anni, all'ampia incisione di essi e consecutivo raschiamento delle loro pareti, si sono talora preferiti lo svuotamento e l'iniezione di iodoformio in soluzione nell'etere, nella glicerina, nella glicerina e acqua stillata a parti uguali, nella glicerina e alcool pure a parti uguali.

Il Mikulicz, che fu il primo a proporre questo trattamento incruento degli ascessi freddi, iniettava, dopo l'aspirazione del pus, 100 grm. per volta della seguente soluzione: iodoformio grm. 10, glicerina grm. 80, olio di oliva grm. 40.

Verneuil, e, più tardi, il suo allievo F. Verchère, hanno iniettato etere iodoformico nella proporzione del 5 % dai 50 ai 100 grm.

Kirmisson pubblicò la relazione di tre guarigioni di ascessi freddi voluminosi trattati col processo di Verneuil.

Anche Reclus e Terrillion si mostrarono favorevoli al processo in discorso.

Quénu e Boechel ebbero pure eccellenti risultati dall'iniezione di etere iodoformico negli ascessi freddi.

C. Andrassy, nella Clinica di Bruns a Tübingen, ha ottenuto ottimi resultati iniettando iodoformio in acqua stillata e glicerina a parti uguali nella proporzione del 10 %: di 22 ascessi 20 guarirono completamente e durevolmente.

A. Fränkel di 20 ascessi ne ebbe guariti 18.

Nella Clinica di Billroth si è dimostrata utilissima l'iniezione di una emulsione di iodoformio in glicerina al 10 %.

Bruns e Nauwerch hanno riferito intorno a 54 casi di ascessi freddi tubercolari curati colle iniezioni di iodoformio in alcool e glicerina a parti uguali, 40 dei quali guarirono completamente.

Orecchia, nella Clinica del Prof. Spediacci a Siena, è venuto alle seguenti conclusioni: 1.° Il metodo di cura degli ascessi freddi con le iniezioni di soluzione eterea di iodoformio porta buoni risultati, sebbene non se ne conosca ancora certamente il *modus agendi;* 2.° Si deve preferire alla spaccatura e al raschiamento, in special modo negli ascessi grandi e profondi; 3.° Non sono adatti a tale cura gli ascessi in cui la pelle presenta alterazioni.

E. Coen, seguendo Bruns e Nauwerch, si è servito e con ottimi effetti delle iniezioni d'iodoformio in alcool e glicerina a parti uguali in due ascessi freddi tubercolari da carie ossea del torace in fanciulla di 12 anni.

Recentemente il Dott. A. Hameau, nella sua tesi di dottorato in medicina (1888), ha riferito i buoni risultati ottenuti colle iniezioni d'etere iodoformizzato nella cura degli ascessi per congestione e di quelli idropatici: riporta 10 osservazioni, parte delle quali proprie, e conclude che l'iodoformio esercita un'azione profondamente modificatrice delle pareti tubercolari degli ascessi, di cui determina la guarigione.

Bruns nel 1887 al Congresso dei Chirurghi alemanni riferì su di un nuovo processo di trattamento degli ascessi freddi consistente nell'iniettare prima nell'ascesso dell'etere iodoformizzato, onde sterilizzare le pareti, e nel praticare poi il raschiamento.

L'iodoformio è stato inoltre impiegato con vantaggio nelle *ulceri scrofolose* (De Gennaro), nelle *ulceri fagedeniche* (Ciattaglia), nelle *ulceri da varici*, nel *foruncolo*, nel *carbonchio*, nelle *ulceri atoniche* in genere, ecc. Il Dott. Malthe l'ha usato nelle *ulceri torpide* e nei *seni fistolosi* unitamente al nitrato d'argento. Cavagnis riporta due casi di *onichia maligna* ed uno di *ragade spasmodica dell'ano* guariti coll'iodoformio.

Nel *gozzo cistico* le iniezioni d'iodoformio in etere sono state praticate con resultati varii da Costella, da Boechat, da Terrillion: questo ultimo ha pure usato l'iodoformio sciolto nel benzolo e nell'olio di vaselina.

Hayes (1881) e G. Ferreri (1883) hanno adoprato l'iodoformio per iniezioni nella cura dell'*idrocele*.

A Mikulicz e Rosenbach ha corrisposto l'iodoformio nel trattamento del *piotorace*. Wolff alla Società dei Chirurghi militari tedeschi a Berlino (1882) riferì intorno ad un empiema guarito coll'iodoformio.

A. Chandelux in cinque casi di *cistite* (due tubercolari e tre blenorragiche) ha avuto a lodarsi delle iniezioni d'etere iodoformizzato. Nussbaum nella *cistite cronica* usa per iniezioni la seguente soluzione: iodoformio grm. 1, glicerina grm. 5, acqua grm. 100. Minich, Prince ed altri si sono pure serviti delle iniezioni iodoformiche nella *cistite purulenta*.

L'azione antierisipelatosa dell'iodoformio, sostenuta da Riedel, Hoeftmann, Mikulicz, Spadaro, Setski, ecc. è stata negata da moltissimi altri autori, Morelli, Lupò, D'Ambrosio, Bardeleben, Küster, Kocher, Czerny, König, Max-Schede ecc. Turazza è venuto alle seguenti conclusioni: 1.ª Che si può sviluppare l'erisipela anche in un individuo curato antecedentemente coll'iodoformio. 2.ª Che l'iodoformio non troncò giammai il corso della erisipela.

Ostetricia. — Nella pratica ostetrica l'iodoformio è stato sperimentato a scopo di *profilassi puerperale* sotto forma di polvere, di lapis, di suppositori, ecc.

Secondo una relazione di E. Ehrendorfer, nella Clinica Ostetrica di Spaeth a Vienna, fin dal Dicembre 1881 si sono conseguiti grandissimi vantaggi dalle applicazioni vaginali ed intrauterine, durante il puerperio, di lapis d'iodoformio, le quali sulle irrigazioni antisettiche, che debbono ripetersi 3 o 4 volte al giorno, hanno il vantaggio di lasciare gli organi genitali in riposo assoluto per un tempo più lungo: si ottengono rapidamente ritorno alla temperatura normale e disinfezione delle secrezioni. Kowalski ha avuto pure a lodarsi di queste applicazioni.

I. Mann, nella Clinica Ostretrica di Budapest (Prof. Kezmarszky), ha ottenuti buonissimi risultati dall' impiego dell'iodoformio nelle *ulcerazioni della vulva* e *della vagina*, che possono aversi in seguito al parto.

Rehfeldt, in un caso di *endometrite puerperale*, ha guarito la sua malata da un principio di septicemia, introducendo nella cavità uterina 5 grm. d'iodoformio.

Van den Bosch si è servito con vantaggio dell'iodoformio come mezzo antisettico nel puerperio, ed ha descritto un apparecchio per introdurlo nell'utero.

Manciati, che ha sperimentato l'iodoformio nella Maternità di Pisa, lo crede fra i medicamenti più efficaci contro le lesioni consecutive al parto; riferisce, fra gli altri, il caso di una giovane contadina, la quale, in preda a grave processo puerperale per vasta ulcerazione fagedenica della vagina, guarì rapidamente dopo che detta ulcerazione venne medicata con polvere d'iodoformio, mentre erano riuscite vane le irrigazioni con soluzioni feniche spinte fino al 3 $^0/_0$ praticate per lo innanzi.

Contrariamente a Mann, G. Bayer di Stuttgard non crede possano coll'iodoformio mantenersi asettiche le ulcerazioni della vulva e della vagina atteso lo scolo continuo dei lochi; secondo esso, i buoni risultati conseguiti da Mann debbono piuttosto ascriversi alle irrigazioni praticate colle soluzioni feniche prima dell'applicazione dell'iodoformio; alle spolverizzazioni con iodoformio preferisce quelle coll'acido salicilico, che riescono ugualmente antisettiche.

A. Schücking ha ottenuti buoni resultati dall'iodoformio, non opina, però, debbano tralasciarsi le irrigazioni antisettiche, specialmente nelle affezioni dell'utero.

Ginecologia. — L'uso dell'iodoformio in Ginecologia risale al 1866, allorchè Eastlake rilevò alla Società ostetrica di Londra l'influenza favorevole di questo medicamento applicato sui *cancri del collo dell'utero*. Tali resultati, confermati da Greenhalgh e poi da Demarquay, vennero contestati in seguito da Nünn, il quale non potè riconoscere nell'iodoformio la proprietà di impedire il progresso del cancro.

Il Prof. D. Barduzzi fu il primo (1877) in Italia a introdurre l'uso dell'iodoformio nella pratica ginecologica. Nelle svariate affezioni uterine e vaginali hanno impiegato l'iodoformio sotto forma di polvere, di pomata, di candelette, di garza, ecc. De Cristoforis, Lowy, Castri, Ehrendorfer, Kurtz, Martin, Weissenberg, De-Winnickl, Kisch, ecc.

Contro la *vulvo-vaginite* Pott raccomanda l'uso delle candelette d'iodoformio. F. Manciati ha impiegato con vantaggio l'iodoformio nella *vulvite difterica;* Sarazin lo ha riscontrato utile nella *vulvite aftosa* delle bambine; Mann nelle *ragadi* e nelle *ulcerazioni dei capezzoli.*

Nelle grandi operazioni praticate sugli organi genitali della donna, l'iodoformio ha dati eccellenti resultati nelle mani di Leo-Leoschin, di Billroth, di König ecc.

Malattie dell'orecchio, del naso, della gola e dei denti. — Contro l'*otorrea* e la *perforazione del timpano* l'iodoformio è stato usato da G. Czarda in 21 ammalati, insufflandolo e lasciandolo in sito per 3 o 4 giorni: dopo molte applicazioni la secrezione, il dolore ed il gonfiore diminuivano. In 8 ammalati lo scolo cessò nello spazio di una o due settimane.

Pure Fodd è pervenuto a buoni risultati coll'insufflazione d'iodoformio in molti casi di *otorrea.*

Per contro Christimech ha riscontrate pressochè inutili le insufflazione d'iodoformio nell'orecchio nei suoi casi di otorrea.

Pallock l'ha usato in polvere unito all'acido tannico contro l'*otorrea* e l'*otite media.*

Spencer l'ha trovato utile nello *stato tormentoso della membrana del timpano* e nelle *ulcerazioni.*

V. Cozzolino stima l'iodoformio come l'unico e il più sicuro rimedio contra le *otorree croniche* consecutive alla scarlattina, al morbillo, al tifo, e negli individui dall'abito scrofoloso: non ne ha ritratto invece alcun vantaggio nelle *otiti medie purulente acute* e nelle *otorree da polipi.*

C. Minerbi ha usato con resultato brillante in varii casi di *otorrea acuta* e *cronica* una soluzione eterea satura di iodoformio, invece della polvere d'iodoformio, potendo la prima penetrare in tutti i più appartati meandri dell'orecchio.

Sotto forma di tintura eterea, l'ha usato Lebrun per iniezioni negli *ematomi dell'orecchio* dopo svuotate le cisti sanguigne, suscitando poco dolore e conseguendo una rapida guarigione.

Il Massei, il Cozzolino, il Fasano lo raccomandano in molte *affezioni nasali,* quali *riniti catarrali semplici, fetide,* ecc.; il Fasano specialmente nella *rinite ipertrofica* e nell'*ipertrofia semplice della mucosa nasale.*

Karach e Cecconi usarono con vantaggio l'iodoformio in glicerina (4 su 10) per pennellature nelle *placche difteriche* del naso e della faringe.

I. N. Garnett impiegò contro le *placche difteriche* un trattamento locale con iodoformio e acido fenico.

Molti altri autori, tra i quali Lincoln, Browne, Lennox, Woaks, Fraenkel, Schäffer, Hoeftmann, Hüssner, Schnitzler, hanno portato largo contributo intorno all'uso dell'iodoformio nelle varie malattie del naso e della gola.

L'iodoformio si è dimostrato utile contro le *ulcerazioni delle gengive* e *della mucosa orale,* nello *stomacace* dei bambini (Widerhofer), Jelenski guarì con iodoformio in collodione un caso di *noma.*

Hagelberg è stato il primo che ha fatto entrare l'iodoformio nella *pratica dell' arte dentaria.* Esso riempiva la cavità del dente cariato, precedentemente ben pulito, con iodoformio sia in polvere, sia in soluzione eterea, ed otturava in seguito l'orificio del dente con della gutta-percha. Dopo di lui Witzinger, Scheff, Boedecher, Skogsborg, Schimidt ed altri hanno impiegato, con resultato vario, l'iodoformio nelle varie affezioni dentarie, specialmente come conservativo della polpa dentaria.

Oculistica. — Tra i primi lavori comparsi intorno all'impiego dell'iodoformio in oculistica vanno ricordati quello di Ravà (1878) e quello di Hayes (1878). Questi usò l'iodoformio in polvere o in pomata contro le affezioni oculari croniche, specialmente nelle *blefariti* e nelle *cheratiti.* G. Ravà, somministrando l'iodoformio all'esterno o all'interno in 85 casi, ebbe buoni resultati: nella *blefarite marginale escoriativa,* nelle *escoriazioni palpebrali,* che accompagnano le oftalmie linfatiche e scrofolose, nell'*eczema palpebrale,* nelle *infiltrazioni* ed *ulceri corneali atoniche,* nella *congiuntivite* e *cheratite pustolare,* nell' *irite* ed *iridociclite sifilitica,* nelle *nevralgie della branca oftalmica:* massimamente notevoli furono gli effetti conseguiti nelle prime tre affezioni ricordate.

Al Congresso oftalmologico in Heidelberg (Settembre 1881) Brettauer riferì di un *tumore tubercolare* svoltosi nel tessuto episclerale in bambino di 3 anni, tumore che, recidivato dopo eseguitane l'ablazione, guarì dietro le applicazioni di iodoformio; un notevole miglioramento osservò pure in *panni inveterati con tracomi,* in *ulceri corneali* consecutive a granulazioni congiuntivali, in *cheratiti interstiziali con sclerosi.* Horner, nella stessa seduta, riportò un caso analogo. Nieden usò il collodione elastico iodoformizzato (1 su 10 o su 15) in casi di *lupus palpebrale.* Haasse lo raccomandò nelle *dacriocistiti* e nelle *blenorree del sacco lagrimale.* Lebert ne ricavò buoni effetti nelle *cheratiti con ipopion* e come analgesico e come antisettico.

In Francia M. Galezowsky (1882) guarì molti casi di *oftalmie purolente crupali* e di *oftalmie blenorragiche* con pomata composta di uno o due grm. di iodoformio in dieci di vaselina. Se ne servì pure nella cura delle *dacriocistiti croniche,* dei *catarri del sacco,* delle *fistole lagrimali,* nonchè nelle *congiuntiviti* e *cheratiti scrofolose.*

A. Sclitzky ha adoprato con resultato nei *tracomi* una pomata di 30-60 centgr. di iodoformio in 15 grm. di vaselina. Reich guarì una *infiltrazione gialla diffusa della congiuntiva* con una pomata all'iodoformio. Panas e Manolescou conseguirono brillanti resultati nella *congiuntivite granulosa*, nell'*oftalmia purulenta*, nelle *cheratiti*. Nel *panno scrofoloso* e *tracomatoso*, nella *cheratite suppurativa*, nell'*ulcera rodente*, vantarono il valore dell'iodoformio Fischer, Landesberg, Alker, Deutschmann, Vossins, ecc. (1883).

Ebbero resultati non sempre favorevoli Fialkowski, che trovò l'iodoformio controindicato nelle *oftalmie blenorragiche*, inutile nelle *affezioni congiuntivali*, giovandosene soltanto i *traumatismi corneali*; Hippel, per il quale nelle *congiuntiviti flittenulari* e nelle *granulose*, e nelle *blefariti* l'iodoformio non merita di essere preferito agli altri medicamenti comunemente in uso; Saint Martin, che adoprò, ma senza resultato, in tre casi di *oftalmia blenorragica* una pomata a parti uguali di iodoformio e vaselina. Quest'ultimo riscontrò l'iodoformio mediocremente utile nelle *pustole congiuntivali* e nelle *cheratiti diffuse*, vantaggioso in casi di *panno*, vantaggiosissimo poi nelle *cheratiti* parziali di soggetti scrofolosi. Del Monte, mentre non sa preferire l'iodoformio all'unguento di precipitato nella *blefarite*, afferma che nei *processi ulcerativi delle palpebre* di natura tubercolare, sifilitica o luposa esercita un'azione assai benefica: ritiene inoltre per nulla vantaggioso l'iodoformio, anzi nocivo, nella *cheratite vascolare cronica*, nelle *granulazioni*, nonchè nell'*oftalmia dei neonati* ed in quella *blenorragica*.

Qui in Italia, oltre il Ravà e il Del Monte sopra ricordati, molti altri si sono occupati delle applicazioni dell'iodoformio alla oftalmoiatria, quali Secondi, Guaita, Rampoldi, Pereyra, Rosmini, ecc.

R. Secondi fino dal 1882 ha usata con vantaggio la medicatura antisettica coll'iodoformio ridotto in polvere sottilissima nelle operazioni di cataratta.

L. Guaita, nell'Ospedale di Bergamo (1883), ha guarita una grave *oftalmia blenorragica* con abbondanti applicazioni di iodoformio purissimo sottilmente polverizzato nel sacco congiuntivale.

E. Pereyra (1883) ottenne dall'iodoformio buoni resultati nelle *affezioni corneali*.

R. Rampoldi, nell'Ospedale di Pavia (1882-1885), ha tratto reale giovamento dall'iodoformio sotto forma di pomata nella *blefarite ciliare*, specialmente nel suo stadio ulcerativo, nella *tarsite specifica* ed *ipertrofizzante* degli scrofolosi, nelle *ragadi* dei canti esterni. Ha pure sperimentato con ottimo successo la pomata all'iodoformio in parecchi casi di *blefarite resipelacea* secondaria a spaccatura fatta del sacco lagrimale per catarro cronico, fistole, tumori, nelle *piaghe da impetigini*, *da ustioni recenti* o *croniche*, ecc. Fra le malattie della congiuntiva trag-

gono mediocre giovamento dall'iodoformio i *catarri semplici acuti* e *cronici;* si conseguono per contro buoni resultati se la secrezione tende a farsi purulenta. Riesce pure utile l'iodoformio nelle *congiuntiviti purulente dei neonati* e nelle *congiuntiviti blenorragiche*. Tra le malattie della cornea si giovano dell'iodoformio finamente polverato certe *ulceri torbide* a decorso lentissimo accompagnate o no da ipopion, talune forme di *necrosi della cornea* consecutive a febbri infettive e l'*ipopio-cheratite*.

In una relazione del Dott. G. Saltini (1883) sull'impiego dell'iodoformio nella Clinica Oculistica di Modena, sono contenute le seguenti osservazioni:

1.ª Nelle *flittene* e nelle *pustole congiuntivali* (50 casi) non riuscì certamente di una efficacia superiore agli altri rimedî.

2.ª Nelle *congiuntiviti granulose* e conseguente *panno corneale* non diede effetti tali da incoraggiare a proseguirne l'esperimento.

3.ª In quattro casi di *cherato-irite* grave con ipopion l'iodoformio agì con una certa prontezza.

4.ª Le spolverature d'iodoformio furono pure tentate in due casi di *cheratite parenchimatosa*, e, per quanto se ne sia protratta l'applicazione per parecchie settimane, non si ottennero resultati sensibili nè sulla durata, nè sulla intensità del processo morboso.

Nella Clinica Oculistica di Siena (Prof. Guaita) l'iodoformio viene usato con vantaggi superiori alla medicatura borico-salicilica nelle *cheratiti ulcerose*, nelle quali esiste una grave infiltrazione purulenta della sostanza corneale. Nelle *ulceri infettanti gravi* l'iodoformio non è riuscito di effetto sicuro. Quando esiste molta suppurazione, come nelle *congiuntiviti purulente*, la pomata all'iodoformio è insufficiente, e deve sostituirsi con una abbondante applicazione di polvere d'iodoformio sottilissima e purissima, la quale diminuisce rapidamente la suppurazione. Nelle *congiuntiviti difteriche* l'iodoformio riesce inefficace. Nelle *congiuntiviti blenorragiche* doma la suppurazione, però, la guarigione viene accelerata, praticando contemporaneamente abbondanti lavande al sublimato.

Dermopatia. — Una delle malattie cutanee, stata prima trattata col l'iodoformio, fu il *lupus*.

Il Dott. Walzberg, subito dopo la prima comunicazione di Mosetig v. Moorhof intorno all'azione specifica dell'iodoformio nelle affezioni tubercolari, trattò sei casi di *lupus* coll'iodoformio, abbreviandone, così, notevolmente la durata.

Riehl, nella Clinica di Kaposi a Vienna (1881), pubblicò i risultati sempre favorevoli ottenuti coll'iodoformio in venti casi di *lupus:* allorchè il lupus era ulcerato, veniva applicato l'iodoformio direttamente sulle superficî piagate; quando si aveva a che fare con una infiltrazione profonda della pelle, veniva rammollita e distrutta l'epidermide con una so-

luzione concentrata di potassa (5 su 10), poi era applicato uno strato non troppo spesso di iodoformio.

I successi di Riehl vennero confermati da altri dermatologi: Winiwater in molti casi di *lupus* ha ottenuta la guarigione completa, anche senza avere prima praticato il raschiamento.

Nell'*eczema* è stato usato sotto forma di pomata e di polvere. Balmann Squire l'ha trovato utile nell'*impetigo larvalis,* Loizzi ed altri se ne sono lodati nell'*ulcera putrida* e nel *cancro cutaneo.*

Sifilopatia. — L'iodoformio è stato usato primieramente da Watson Cheyne con pieno successo contro la *blenorragia* in unione all'olio di eucalipto e a burro di cacao sotto forma di candelette, e, successivamente, da Erig pure sotto forma di candelette. Lewin l'ha usato soltanto nelle *uretriti croniche.*

R. Campana (1883) si è servito con successo nell'*uretrite acuta semplice* o *complicata a uretrite parenchimatosa* o *a epididimite* (primo e secondo stadio della malattia) di iniezioni della seguente miscela: iodoformio grm. 10, acido fenico centgrm. 10-20, glicerina neutra grm. 80, acqua stillata grm. 20. Tali iniezioni non sono irritanti, anzi leggermente calmanti, e riescono eminentemente antisettiche per l'iodoformio e l'acido fenico contenuti nel liquido da iniettare.

Il Dott. Khrül di Irkutsk (1886) raccomanda la cura delle *blenorragie* col metodo di W. Cheyne da lui modificato ed usato con successo per due anni. Un unguento, resultante di una parte di iodoformio e di dieci di vaselina, viene liquefatto a dolce calore ed aspirato in un catetere che si introduce nell'uretra; soffiando poi nel catetere, l'unguento perviene nelle parti più profonde, che sono così protette contro ogni irritazione, mentre vengono anestetizzate e disinfettate rapidamente.

Thiery ha usate pure contro la *blenorragia* le inezioni di iodoformio in olio di mandorle dolci (1 : 10).

Nell'*epididimite blenorragica* al secondo stadio, Barduzzi (1878) ha impiegata con vantaggio una pomata di iodoformio e vaselina (1 su 10).

Campana ha proposte le iniezioni di iodoformio in glicerina nei *noduli residuali di epididimiti blenorragiche.*

Estesa applicazione ha avuta l'iodoformo nelle *ulceri molli* con tendenza al fagedenismo. Barduzzi in circa venti casi di *ulceri fagedeniche* ha potuto vincere il processo morboso in 15-20 giorni, mentre altri rimedî avevano, il più delle volte, fallito, quali il percloruro di ferro, il cloruro di zinco, l'idrato di cloralio ecc.

P. G. Unna ascrive all'iodoformio una azione favorevole sull'*ulcera molle,* potendo esso impedire la formazione di bubboni. Per le *ulceri uretrali* Unna ha adoprati lapis d'iodoformio.

I *bubboni infiammatori* possono talora risolversi con pennellazioni di collodione iodoformico: Güterbock si è valso di questo metodo fino

dal 1876. Di grande efficacia riesce l'iodoformio anche nelle *ulcerazioni consecutive a bubboni* (Barduzzi, Ehrmann, ecc.).

Nella *sifilide*, invece degli ioduri e dei preparati mercuriali, l'iodoformio è stato usato in pillole da Macnaughton, Whistler, Pick, Barduzzi, Marzano, e molti altri, e, per iniezioni ipodermiche, da Neumann, Thomann, Pickel, ecc. Neumann si è valso di una miscela composta di iodoformio grm. 1, etere e olio d'oliva anagrm. 5. Thomann iniettava l'iodoformio sciolto in glicerina o in olio di mandorle dolci (6 su 20), dai 30 ai 70 centigrm. al giorno. A due ammalati di *accidenti sifilitici terziari* potè, senza inconvenienti, iniettare fino a grm. 1,50 di iodoformio giornalmente, e proseguire la cura in uno per 59 giorni, ed in un altro per 30 giorni. Pickel allo stesso scopo usava una soluzione di iodoformio in etere soltanto.

Negli *indurimenti sifilitici ulcerosi*, nelle *adeniti* e *linfiti iperplastiche sifilitiche* si sono pure conseguiti buoni effetti coll' iodoformio. Barduzzi in tre casi di grave *iperplasia cervicale* ebbe dalla pomata d'iodoformio rapido ed efficace resultato.

Nelle *nevralgie di origine sifilitica* l' hanno usato con vantaggio Ciattaglia, Laurenzi, Zeissl.

Medicina. — L'iodoformio, raccomandato fino dal 1856 da Bouchardat contro gli *ingorghi glandolari*, riconosciuto in seguito utile contro le *affezioni scrofolose* in genere anche da molti altri, applicato vantaggiosamente da Righini, Pisagi, e, sopratutto, da Franchini (1858) nelle malattie *bronco-polmonari*, fu poi quasi del tutto dimenticato, finchè nuovamente Jac. Moleschott nel 1878 si dimostrò entusiasta della sua azione fondente nelle *adenopatie del collo*, che non avevano ceduto ad alcun altro metodo di cura, ottenendo inoltre splendidi resultati contro il *gonfiore della milza*, nella *leucemia*, nei *gangli sifilitici* ingorgati, nell'*orchite*, nei *versamenti pleurici*, *pericardici*, *aracnoidei*, nell'*ascite*, nell'*idrocefalo acuto*, nella *meningite tubercolare*, nell' *igroma del ginocchio*, ecc. Lo stesso autore riconobbe nell' iodoformio anche proprietà calmanti nei *dolori reumatici*, e le loro complicazioni infiammatorie, nelle *nevriti* e nelle *nevralgie*, tra le quali predominavano le *intercostali*, le *cardiache*, le *sciatiche*, le *articolari*. In tutti questi casi l' iodoformio veniva somministrato sotto forma pillolare, oppure per frizioni sotto forma di pomata, od unito al collodione elastico.

Una delle prime e più importanti applicazioni dell'iodoformio per via gastrica è certamente quella adottata nelle malattie *bronco-polmonari*. Il Franchini fino dal 1858, come sopra abbiamo ricordato, raccomandò l'iodoformio nella *tubercolosi polmonare*, avendo conseguito un notevole miglioramento non solo nella tosse, nell' espettorazione ecc., ma anche nella nutrizione generale.

Le osservazioni del Franchini vennero però quasi del tutto dimen-

ticate, o, meglio, non ebbero, ed a torto, abbastanza diffusione, quindi a molti rimasero sconosciute, e per oltre venti anni più non si accennò a questa indicazione dell'iodoformio, finchè l'illustre Prof. Semmola, con fermezza di convinzione e con rigore scientifico, mise brillantemente in rilievo le virtù curative del composto iodico nei morbi bronco-polmonari, conseguendo rapidamente una splendida conferma dei suoi resultati nelle cliniche italiane ed estere.

Il Semmola, fondandosi sulla constatata parziale eliminazione attraverso la superficie respiratoria dell'iodoformio somministrato frazionatamente per la via dello stomaco, si propose di modificare il processo locale in molte affezioni bronco-polmonari, massime in quelle caseose, utilizzando contemporaneamente l'influenza del composto iodico sulla nutrizione generale, e sulla costituzione più o meno cachettica e scrofolosa degli individui in preda alle malattie più sopra ricordate.

Il rimedio venne amministrato in pillole, usualmente con estratto di genziana, alla dose da 5 a 40-50 centigrm. nelle 24 ore, a seconda della maggiore o minore tolleranza degli organi digerenti e del sistema nervoso. Una condizione essenziale era la somministrazione a dosi frazionate (una pillola ogni ora, o, tutto al più, ogni due ore).

Secondo le sue accurate osservazioni praticate nello Spedale degli Incurabili e nella clinica privata, coadiuvato dal Dr. Ciaramelli, osservazioni comunicate al Congresso internazionale di Amsterdam (1879), e confermate completamente in seguito da altri numerosi osservatori, l'iodoformio esercita sulla bronco-alveolite caseosa al suo inizio e sulla tisi in generale i seguenti effetti:

1.° L'espettorazione diminuisce, e ciò, in molti casi, rapidamente e considerevolmente. Nel tempo stesso diminuisce la tosse e specialmente cessano gli accessi stizzosi, probabilmente in seguito della nota azione anestesica locale del medicamento.

2.° I prodotti esistenti nei bronchi, o, in uno stadio avanzato della malattia, nei piccoli focolai di rammollimento e nelle caverne, vengono disinfettati.

3.° La febbre diminuisce progressivamente, e Semmola crede che questa successiva diminuzione debba in gran parte attribuirsi alla sopra detta azione disinfettante ed alla diminuzione delle sostanze putride, che vengono assorbite dai focolai di rammollimento, e che rappresentano una delle più gravi conseguenze del processo morboso.

4.° Anche il processo locale migliora, ed in alcuni casi si vede un notevole avviamento alla guarigione.

5.° Lo stato generale degli infermi migliora evidentemente: in casi di bronco-alveoliti caseosa nel primo stadio si può anche ottenere la guarigione.

I felici resultati ottenuti da Semmola sono stati pienamente confer-

mati da Ciaramelli, Bufalini, De-Renzi, Rummo, Fasano fra noi, e da molti altri all'estero (Davezac, Dreschfeld, Möller, Ransome, ecc).

Per l'assorbimento dell'iodoformio, oltre che della via digestiva, si è approfittato della via respiratoria. Così Bufalini si è valso della mucosa respiratoria come superficie assorbente, spalmando sul petto e sul collo dei malati dell'iodoformio in collodione elastico (10 $^0/_0$), dimodochè i pazienti, rimanendosene in letto, erano costretti a inspirare aria carica di vapori iodoformici.

Rummo, nella Clinica Propedeutica del De Renzi (1882), onde mettere a contatto diretto l'iodoformio colla superficie polmonare affetta, si è valso delle inalazioni di vapori iodoformici e di vapori iodoformici terebentinati (iodoformio in trementina al 4 p. 100). Le esperienze furono praticate in varie lesioni dell'apparecchio respiratorio, e, sopra tutto, nella tubercolosi polmonare incipiente, facendo inalare con apparecchi adatti in piccoli stanzini il farmaco alla dose di grm. 0,20 al giorno in tre sedute. Gli effetti ottenuti furono: rapida diminuzione della tosse, e, conseguentemente, dell'espettorazione, avvantaggiandosi contemporaneamente il processo locale; sonno calmo e riparatore; abbassamento della temperatura; rallentamento dei battiti del cuore e degli atti respiratorî; aumento, o, qualche volta, nessuna variazione nel peso corporeo; diminuzione o scomparsa de' sudori notturni.

Gli effetti benefici dell'iodoformio per inalazioni debbono spiegarsi: 1.° colla azione anestetica sulle terminazioni sensitive del pneumogastrico; 2.° coll'azione locale modificatrice e dissecante; 3.° coll'azione antisettica.

Fasano usò l'iodoformio disciolto in un miscuglio balsamico-resinoso.

Davezac per il primo all'estero, in una comunicazione alla Società di Medicina e Chirurgia di Bordeaux nel Gennaio 1883, confermò i brillanti resultati ottenuti in Italia coll'iodoformio, avvalendosi per le inalazioni d'un apparecchio speciale, al presente da tutti conosciuto, e di un liquido destinato a fornire i vapori medicamentosi, resultante da una miscela di olio essenziale di trementina, di olio di arachide, di essenza di bergamotto, di iodoformio e di acido timico.

Silvestrini nella Clinica medica di Pavia sperimentò l'efficacia dell'iodoformio in trementina per la disinfezione polmonare.

Nuovo contributo alla efficacia della cura della tubercolosi polmonare colle inalazioni di iodoformio fu quello di Sormani (1883), e l'altro del Dott. Gnocchi (1884). Il Sormani combinava gli effetti delle inalazioni antiparassitarie dell'iodoformio con quelli della macchina del Waldenbourg, alla quale univa una bottiglia di Woolf contenente iodoformio finamente polverato ed immerso in un bagno a 100° C.

Dreschfeld di Londra (1883) ha ottenuto nel trattamento della tisi polmonare coll'iodoformio aumento del peso corporeo e dell'appetito,

diminuzione della tosse e dell'espettorazione, soppressione totale o parziale dei sudori notturni, depressione modica della temperatura.

Müller nella Clinica di Vienna (Prof. Drasche) potè pure constatare i buoni resultati che si avevano dall'impiego dell'iodoformio nella tubercolosi polmonare.

Ransome (1884), che ha studiata l'influenza dell'iodoformio sul peso del corpo dei tisici, è favorevole all'uso dell'iodoformio internamente, poichè constatò in quasi tutti i malati un accrescimento più o meno notevole del peso del corpo, rimanendo detto peso del corpo, talora, stazionario, talora, ma più raramente, diminuendo malgrado tutto.

Contrariamente agli esperimentatori sopra ricordati e a molti altri ancora, A. Di Westea, dietro studî praticati nella Clinica di Cantani in vari casi di tisi polmonare, non ha punto a lodarsi dell'iodoformio amministrato sia sotto forma di vapori che per la via dello stomaco, poichè ha osservato che riesce regolarmente ad aumentare la tosse, a rendere l'espettorato più abbondante e più catarrale, ad accrescere la frequenza del respiro, ed a concitare sensibilmente l'azione del cuore e la temperatura animale, e, in conseguenza, ad accelerare la combustione organica, minando così sempre più le forze dei poveri tisici. L'A., che ha pure sperimentata la polverizzazione dell'iodoformio sciolto nell'olio essenziale di trementina, osserva che, mentre da un lato la trementina può avere un'azione molto irritante tale da provocare l'emottisi, può dall'altro dispiegare unicamente essa stessa l' azione prosciugante stata riferita all'iodoformio, il quale nella soluzione in parola è rappresentato in una dose insignificante. Inoltre, secondo quanto l'A. conchiude, l'iodoformio non viene assorbito, agisce quindi come pulviscolo irritante, come corpo estraneo qualunque, il quale conduce per conseguenza ad un peggioramento delle condizioni locali; il che è confermato dall'aumento del respiro e della tosse, e dal divenire l'espettorato più copioso e catarrale.

Più tardi (1885) Smith, Robinson, Pepper, Kochu, ecc. hanno ottenuto qualche resultato aggredendo direttamente il processo tisiogeno con iniezioni intrapolmonari di iodoformio sospeso o disciolto in varii liquidi.

Altra applicazione dell'iodoformio nelle malattie delle vie respiratorie è quella contro *l'emottisi.*

G. Chauvin e G. Jerissen si servono da oltre 10 anni di questo metodo, conseguendo da esso buoni effetti. Ecco il resultato delle osservazioni tratte da 14 ammalati.

1.° L'iodoformio ha una azione pronta e sicura contro le emorragie di polmoni.

2.° Le recidive sono rare, e, quando si verificano, sono più miti.

3.° L'iodoformio è efficace anche in piccole dosi: bastano poche pillole di 5 centigrm. ciascuna: talora si ottiene lo scopo con 2 o 3 soltanto, raramente ne occorrono di più, 8 o 9.

4.° Nessuno infermo è morto di emottisi.

5.° È utile anche quando fallisce completamente l'ergotina somministrata a dose altissima.

Le *ulceri tubercolari della laringe* risentono un notevole miglioramento dalle applicazioni locali dell'iodoformio sia sotto forma di insufflazioni, allo stato puro o mescolato a parti uguali con acido borico, sia sotto forma di pennellazioni unito al collodione elastico. I buoni resultati, conseguiti da Masucci, Elsberg, Semon, Procopio v. Rokitansky e molti altri, sono da riferirsi all'azione anestetica del farmaco, e, contemporaneamente al fatto che l'iodoformio costituisce una specie di guscio, che protegge le ulcerazioni contro i possibili insulti, che vanno uniti all'atto della deglutizione e dell'espettorazione.

Huchard ha adoperato l'iodoformio alla dose di 20-30 cg. al giorno per la sua azione topica e disinfettante in un tisico al secondo stadio, che aveva emorragie intestinali legate ad *ulcerazioni intestinali.* L'ha pure usato in *lesioni ulcerative dello stomaco,* e dice che, se si accetta l'opinione di Letulle intorno alla natura infettiva di alcune ulceri gastriche, il buono effetto ottenuto dovrebbe attribuirsi non solo alla sua azione topica, ma anche a quella antisettica. Dujardin-Beaumetz fa osservare ad Huchard che a lungo andare bisogna in tali casi rinunciare all'iodoformio, perchè irritante e mal tollerato dalla mucosa gastro-intestinale.

B. Testa ha trovato utile l'iodoformio, dato a piccole dosi (30-60 centigrm.) nelle *lesioni strumentali di cuore,* riducendo i battiti cardiaci ed aumentando la pressione.

Lo stesso Testa l'ha pure usato con vantaggio nella *gotta,* contro la quale agisce diminuendo l'eccesso di acido urico nel sangue.

Nowatschek ha raccomandato l'uso dell'iodoformio, tanto per uso interno che per uso esterno (unguento al 10 $^0/_0$), nel *gozzo cistico.* In questa stessa malattia Boëchat ha conseguiti resultati varî: colle applicazioni esterne ha ottenuta una rapida diminuzione di volume solamente nei gozzi recenti e in individui giovani: la cura fallì completamente nei gozzi di antica data, sia cistici che parenchimatosi.

Boechat stesso e Costella usarano nei gozzi, come più sopra abbiamo ricordato, anche le iniezioni interstiziali. Nei *gozzi parenchimatosi* l'iodoformio per applicazioni esterne ha dati buoni effetti nelle mani di Pietrizikowski.

L'uso interno dell'iodoformio è stato sperimentato nel *diabete mellito.*

Moleschott, che è stato il primo a proporlo contro questa affezione, assicura di averne ricavati ottimi vantaggi in 5 casi. Dalle sue osservazioni resulta che l'iodoformio produce in pochi giorni una diminuzione notevole del glucosio fino alla scomparsa completa, che il miglioramento ha luogo anche che gli amilacei non sieno completamente sottratti, che,

infine, l'iodoformio può provocare la scomparsa del glucosio indipendentemente dalla quantità delle orine, che talora anche aumentano.

Il De Renzi non nega che questo rimedio sia realmente efficace contro il diabete mellito, però opina che colle dosi, nelle quali è stato somministrato, non si possa pensare ad una guarigione completa e radicale.

S. Balp, nella Clinica di Bozzolo, ha constatato che l'iodoformio alla dose di 1-2 grm. al giorno diminuisce l'eliminazione dello zucchero e la quantità delle orine, nonchè il numero dei globuli rossi e dell'emoglobina.

La diminuzione del glucosio e dell'orina, secondo Balp, è riferibile all'azione dell'iodoformio sul centro glicosurico e su quello vasomotorio. Quest'ultima influenza, la quale è antagonista di quella del glucosio, che aumenta la tensione arteriosa (Albertoni), si rileva anche dal fatto, constato collo sfigmomanometro di Basch, che sotto l'uso dell'iodoformio la tensione arteriosa diminuisce. In quanto alla diminuzione del numero dei globuli e dell'emoglobina, S. Balp emette l'ipotesi che tale diminuzione sia in relazione colla diminuita tensione arteriosa, donde trasudazione meno attiva, non avendo mai potuto osservare globinuria, che stesse a indicare distruzione diretta di globuli operata dall'iodoformio.

Mezzini pure verificò l'efficacia dell'iodoformio nel diabete mellito.

Contrariamente a questi buoni risultati, Paolucci nella Clinica di Cantani, avendo sperimentato l'iodoformio ad alte dosi in 4 casi di diabete, non ha potuto rilevare la minima azione tanto sulla eliminazione del glucosio, che su quella dell' orina. Burresi pure l'ha sperimentato in un caso, ma senza risultato.

Ampugnani, nella Clinica di Maragliano, in 4 casi su 5 di *poliuria* ebbe guarigione completa e duratura coll' iodoformio somministrato alla dose di grm. 2,50-2,80 al giorno. Tali dosi elevate furono perfettamente tollerate, quantunque la cura si fosse prolungata per diversi giorni.

Nella *meningite tubercolare* dei bambini fu usato con vantaggio il collodione all'iodoformio (15-20 $^0/_0$) per pennellazioni su varie regioni della testa, primieramente da Moleschott, poi da Bauer e Coesfeld.

Sempre contro la stessa affezione, ma sotto forma di unguento (10-20 $^0/_0$), è stato usato da Nilsson, Londèn, Warfving e con risultati notevolissimi. Ultimamente (1887) Holt ha guarita una forma di meningite, che egli crede tubercolare, colle unzioni di iodoformio e vaselina (1:4); in altri due casi, perchè avanzatissimi, non verificò alcun miglioramento.

Di nessuna efficacia si dimostrò l'iodoformio al collodione nelle *meningite cerebro-spinale* e nel *cefaloematoma* (Coesfeld).

I buoni risultati, conseguiti coll' iodoformio al collodione (10-25 $^0/_0$) nelle *nevralgie,* sono spiegati: 1.° colla rapida anestesia dovuta all'alcool e all'etere, che si volatilizzano, e all' iodoformio; 2.° Colla compressione esercitata sui tessuti dalla cellulosa del collodione; 3.° Coll' azione assor-

bente dell'iodoformio e dell'iodio, che si fa risentire sugli ispessimenti e sulle iperemie all'intorno dei punti dolorosi (Moleschott, Coesfeld, Browning).

Per la sua azione sedativa se ne tentò l'uso nell'*isterismo*, e per la sua azione ipnotica nelle *convulsioni dei bambini* (Windelschmidt).

Czobos ha usato con vantaggio l' iodoformio nelle *mestruazioni torpide*.

Tchalovsky e Colleville hanno usato l'iodoformio alla vaselina (1:20) nello *stadio suppurativo del vaiuolo* per diminuire il dolore, e per ridurre le pustole senza croste, allo scopo di evitare cicatrici deformi.

Contro la *dissenteria* hanno usato l'iodoformio I. N. Garnett per uso interno, associandolo all'acido fenico, e Culbertson sotto forma di clisteri.

Contro le *diarree croniche ribelli*, non legate a gravi lesioni intestinali, è riuscita utile una miscela di iodoformio (centgrm. 60), etere solforico (grm. 100), carbone vegetale (grm. 100), che univasi, dopo evaporata, a 180 grm. di glicerina. Si sono avuti pure vantaggi da tale miscela nelle diarree di natura assolutamente infettiva, quali quelle dell'ileo-tifo (Picchini).

Come *antielmintico* l'iodoformio ha dati risultati varii. Nikolski in 23 ammalati, 18 dei quali affetti da ascaridi, 4 da tenia e 1 da ascaridi e tenia, dando l'iodoformio da 5 a 15 centgrm. 5 o 6 volte al giorno, unito al rabarbaro o al bicarbonato, non ha avuto che due successi, perciò ne sconsiglia l' uso. Szydlowski lo trovò efficace contro gli ascaridi lombricoidi.

Come vermifugo l' iodoformio è stato pure raccomandato da Sim, la sua amministrazione in un giovane produsse l'espulsione di una tenia: e, tutte le volte che si ripeteva il farmaco, il paziente ne emetteva altri frammenti.

Qualche risultato dall' azione antielmintica dell' iodoformio ha pure conseguito Makaroff.

Posologia e farmacopea.

L'iodoformio è stato usato:

1.° Esternamente, sotto forma di:

a) polvere. Per correggerne il cattivo odore si sono proposti numerosissime sostanze, quali: la fava Tonca (Bum), o, meglio, la cumarina nella proporzione di 10 centgrm. per 1 grm. d' iodoformio (Moleschott); l'olio essenziale di menta (Gutscher e Kisch); l'olio essenziale di fiori d'arancio (Panizza); l'olio di bergamotto (Mikulicz); il balsamo del Perù (Rodsewitsch e Martin, Orsi); l'olio di mirra (Falkson); l'olio etereo di sassofrasso (Krieger); il muschio. Secondo Scherk di Koenigsdorff, l'acido fenico varrebbe a mascherare l'odore dell'iodoformio anche meglio della cumarina, la quale è ritenuta fino ad oggi la più efficace allo scopo, e lo adopra nella proporzione di 5 centgrm. su 10 grm. d'iodoformio, uner-

dovi anche 1-2 goccie di essenza di menta. G. Petit Stout, oltre la cumarina, ha usati con vantaggio la vainiglina e l'acido cinnamico nella proporzione di 1 su 10. Gillette deodora l'iodoformio (grm. 100) con solfato di chinina (grm. 1) e carbone (grm. 3). Genois deodora l'iodoformio (grm. 4,50) con naftalina purificata (centgrm. 40) e polvere di curcuma (centigrm. 10). Graydon allo stesso scopo usa la seguente formula: balsamo del Canadà e iodoformio aña parti 1. Foroumont consiglia, oltre l'acido fenico, le tre seguenti formule:

1. —	Iodoformio	grm.	100
	Essenza di menta.	»	5
	» di fiori d'arancio . .	»	1
	» di cedro		
	Tintura di benzoe. . .	aña grm.	2
	Acido acetico	»	1
2. —	Iodoformio	grm.	15
	Carbone	»	10
	Canfora	»	5
3. —	Iodoformio	grm.	15
	Canfora	»	15
	Essenza di menta.	»	2

b) *polvere misto* a licopodio, zucchero di latte, amido, acido borico, magnesia, ecc. nella proporzione di 1: 2-3-4.

c) *collodione iodoformizzato* nei rapporti di 1: 10-15.

d) *glicerolato* a 1 su 10.

e) *pomata*, specialmente con vaselina, nella proporzione di 1: 5-10-20.

f) *soluzione eterea* (1: 5-10-15).

g) *soluzione alcoolica.*

h) *soluzione in cloroformio, olio d'oliva, di mandorle dolci*, ecc.

i) *suppositori* e *lapis.*

l) *sigarette.*

m) *garza* e *cotone* al 10-20-30-50 %.

2.° Internamente, sotto forma di *pillole* o di *misture.*

3.° Per iniezioni ipodermiche in glicerina, in olio di oliva, in olio di mandorle dolci, ecc.

Alcune formule per l'uso dell'iodoformio.

Formula 1. — Nelle *ulceri sifilitiche.*

Iodoformio	grm.	100
Timolo	»	200
Zucchero di latte	»	1

M. — da cospargersi due o tre volte al giorno sulle ulceri.

Howard.

Formula 2. — Nella *congiuntivite granulosa.*

Iodoformio	grm.	1
Zucchero di latte	»	5

M. — da applicarsi con un pennellino. Howard.

Formula 3. — Nelle *ulceri gangrenose, serpiginose, sifilitiche,* ecc.

Iodoformio		
Magnesia usta	aña grm.	20

M. — da cospargersi sulle ulceri dette.

Formula 4. — Iodoformio sottilm. polv.. . . grm. 2

Amido polv. » 1

M. — per insufflazioni.

Formula 5. — Negli *ascessi freddi.*

Iodoformio	grm.	10
Olio di oliva	»	40
Glicerina.	»	80

M. ed agita prima di servirsene per iniezioni. Mikulicz.

Formula 6. — Nella *cistite cronica.*

Iodoformio	grm.	1
Glicerina	»	5
Acqua distillata	»	100

M. — per iniezioni. Nussbaum.

Formula 7. — Nelle *uretriti acute.*

Iodoformio polv. . . .	grm.	10
Acido fenico	centigr.	10—20
Glicerina neutra . . .	grm.	80
Acqua distill.	»	20

M. — per iniezioni. Campana.

Formula 8. — Nella *meningite tubercolare.*

Iodoformio.	grm.	15—20
Collodione elastico	»	80

Per pennellazioni. Coesfeld.

Formula 9. — Nell'*erpete.*

Iodoformio	grm.	4
Olio di eucalipto	»	15

M. — da applicarsi due o tre volte al giorno. Howard.

Formula 10. — Nelle *ustioni.*

Iodoformio	grm.	4
Estratto di cicuta	»	2
Acido fenico	»	0,05
Unguento rosato	»	30

M. e f. unguento. Howard.

Formula 11. — Iodoformio grm. 1

Glicerina	»	20
Essenza di menta	goc.	6

Per tamponi vaginali. Kisch.

Formula 12. — Iodoformio grm. 10

Gomma polv. » 0,50

Acqua e glicerina q. b.

Per far massa da ridursi in *lapis* di varia grossezza e lunghezza.

Formula 13. — Nella *blenorragia.*

Iodoformio	centigr.	30
Olio di eucalipto	»	60

Burro di cacao q. b.

Per fare *candelette* da introdursi nell'uretra. W. Cheyne.

Formula 14. — Nelle *emorroidi.*

Iodoformio	grm.	4
Balsamo del Perù	»	8
Burro di cacao		
Cera bianca	aña grm.	6
Magnesia usta	grm.	4

M. esattamente, e dividi in dodici *suppositori* — da introdursi uno nel retto dopo ogni defecazione.

Formula 15. — Iodoformio polv. . . grm. 1,50

Essenza di trementina	»	50
Olio di arachide	»	150—200
Essenza di bergamotto		
Acido timico	aña grm.	2,50

Per inalazioni. Davezac.

Formula 16. — Nella *sifilide.*

Iodoformio	grm.	1
Etere solforico		
Olio di oliva	aña grm.	15

Per iniezioni sottocutanee. Neumann.

oppure:

Formula 17. — Iodoformio grm. 6
Glicerina » 20
Thomann.

Formula 18. — Nella *tubercolosi polmonare.*
Creosoto di faggio
Iodoformio
Polvere di belzoino
Balsamo Tolù . . . aña centigr. 5
M. e f. una pillola, 2-4 al giorno. Huchard.

oppure:

Formula 19. — Iodoformio centigr. 10
Polvere di licopodio . . » 50
Tridace q. b.
Per far pillole N.° 10, 3-5 al giorno. Semmola.

Bibliografia. — In quanto alla bibliografia ricchissima dell' iodoformio possono, fra le altre, consultarsi le seguenti riviste: Paul Berger. *Medicatura all'iodoformio.* Revue des Sciences Médicales d'Hayem, 15 aprile 1883, p. 738. — Vittorio Cavagnis. *Sull'uso dell' iodoformio in Chirurgia.* Annali Universali di Medicina e Chirurgia. 2.° semestre 1882, p. 369. — T. Cicardi. *Sull'iodoformio nella terapia oculare.* Annali di Ottalmologia, anno XIV, fasc. 2 e 3. Possono inoltre consultarsi: Loebisch. *I nuovi rimedi,* p. 32. — Hayem. *Revue des Sciences Médicales.* — Rund. Virchow und Aug. Hirsch. — *Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte in der gesammten Medicin,* ecc.

XXVII.

IODOLO

pel dott. Vittorio Martini, Assistente alla Clinica Terapeutica
del Prof. Bufalini in Siena.

Cenni Storici. — L'*iodolo* o *tetraiodopirrolo,* ottenuto per la prima volta nel Giugno 1882 da G. Ciamician e da M. Dennestead mediante la reazione del composto potassico del pirrolo sull'iodio in soluzione eterea, ricavato in maggior quantità dallo stesso G. Ciamician e da P. Silber qualche anno più tardi (1885) con un nuovo metodo, facendo, cioè, agire l'iodio sul pirrolo in presenza della potassa, fu subito dopo raccomandato per uso esterno da G. Mazzoni di Roma in tutti quei casi nei quali era stato fino allora adoprato l'iodoformio. Dopo Mazzoni molti altri, Vulpius, Wolff, Schmidt, Marcus, Pahl, Ferrand, Pick, Pallin, Faravelli, Róna, Piermarini, Méniere, Glässner, Katzaüroff, Talenti, Carreras Arago, Bardeleben, Trousseau, Bono, Suquet, Demme, Lublinski, Seifert, Stetter, Sattler, Assaky, Schaewen, Burvenich, Wolfenden, Browne, Martini (l'Autore), Masucci, Jacobi, Stembo, Di Mattei e Scala si occuparono di questo nuovo composto iodico sia dal lato sperimentale, che da quello riferentesi alle applicazioni nelle varie malattie.

Preparazione, proprietà fisiche e chimiche, saggi per riconoscerne la purezza. — L'iodolo, che ora trovasi in commercio, viene fabbricato dalla Ditta Kalle e C.° a Briebrich sul Reno per mezzo dell'olio animale di Dippel. Può anche ottenersi facendo agire direttamente sul pirrolo l'iodio, di cui 4 atomi vanno a sostituire i 4 atomi d'idrogeno del pirrolo secondo l'equazione: $C_4 H_4 NH + 8I = C_4 I_4 NH + 4IH$. A tale scopo si mescola 1 di pirrolo in 10 p. di alcool con una soluzione di 12 p. di iodio in 240 p. di alcool, lasciando a sè la soluzione per uno spazio di 24 ore: da questa miscela poi si separa l'iodolo in fiocchi cristallini gialli, aggiungendo circa il quadruplo di acqua. Perchè l'acido iodidrico, che si svolge nella reazione, non dia luogo nuovamente alla produzione del pirrolo, possono aggiungersi alcali od ossidi metallici, ai quali l'acido stesso si combina.

L'iodolo, quale trovasi in commercio, è una polvere finissima, leggiera, di color giallo-chiaro tendente un po' al bruno, che, presa fra le dita, dà la sensazione del talco, e ricopre per sfregamento la cute di una pellicola sottilissima. Al microscopio trovasi costituita da cristalli prismatici lunghi più millimetri; i cristalli, che si depositano in una soluzione alcoolica satura a caldo e che si lasci raffreddare, assumono la forma di prismi dritti a base rettangolare (Varnaly). L'iodolo preparato di recente è inodoro e quasi insipido, ma, a lungo andare, acquista un

lieve odore, che ricorda quello dei composti iodici. Sotto l'influenza della luce, ed anche quando viene sottratto a quest'azione ed è conservato in vasi scuri, prende una colorazione brunastra più accentuata; lo stesso verificasi per le soluzioni o pomate che contengono iodolo.

L'iodolo è quasi insolubile nell'acqua (1 : 5000), alquanto più solubile negli alcali idrati. Si scioglie facilmente in un peso triplo di alcool, in ispecie a caldo: la soluzione alcoolica, leggermente colorata in giallo con tendenza al rossiccio al momento che è preparata, assume, per l'azione della luce, una tinta sempre più scura con separazione di una sostanza nerastra; la stessa incompleta decomposizione si ottiene riscaldando per qualche tempo la soluzione fino al punto di ebullizione dell'alcool. Perciò le soluzioni d'iodolo nell'alcool debbono prepararsi o a freddo o a bagno maria, nè possono conservarsi a lungo. Dalle soluzioni alcooliche, per l'aggiunta di poca acqua, l'iodolo viene precipitato all'istante sotto forma di un intorbidamento lattescente costituito da aghi cristallini: aggiungendo molta acqua, si separa in forma di polvere finissima. È solubile pure in due parti di etere, molto meno nel cloroformio (1: 50). L'olio caldo ne scioglie il 15 p. 100. Nella glicerina l'iodolo si scioglie appena, perciò la glicerina stessa non lo precipita dalla sua soluzione alcoolica. La benzina, l'olio di trementina ne assumono tracce. 10 cc. di vaselina liquida Merck, alla temperatura ordinaria, disciolgono solo grm. 0,005 di iodolo (l'Autore). Non si è completamente d'accordo circa la ricchezza in iodio di questo nuovo composto, poichè ne conterebbe 85 p. 100 (Trousseau)-88 p. 100 (Istrati), 89 p. 100 (Volff): quest'ultima cifra sembra avvicinarsi più al vero; in ogni modo la ricchezza dell'iodolo in iodio è inferiore a quella dell'iodoformio (96,7%).

La purezza dell'iodolo si riconosce ai seguenti saggi:

1.° Riscaldato in piccola quantità in una capsula di porcellana, deve volatilizzarsi completamente senza lasciare residuo.

2.° Sciotone 25 centigrm. in 10 grm. di alcool, e facendo gorgogliare nella soluzione dell'idrogeno solforato, non deve alterarsi.

3.° Agitato nella quantità di 50 centgrm. in 10 cc. di acqua, devesi avere un filtrato, il quale col nitrato d'argento non si intorbida che fino ad una esigua opalescenza.

Secondo B. Schmidt le preparazioni impure di iodolo hanno un odore che ricorda quello del naftolo.

L'iodolo può essere riconosciuto anche in piccole quantità mediante le seguenti reazioni:

1.ª Riscaldando lievemente con acido solforico concentrato, si ha una colorazione verde intensa, che, dopo qualche tempo, sparisce, dando luogo ad una di un violetto sporco.

2.ª. La sua soluzione alcoolica si colora in rosso intenso sotto l'azione dell'acido nitrico.

3.ª La soluzione alcoolica d'iodolo prende un colore rosso-rubino carico, riscaldata a bagno maria; l'addizione di acido solforoso o d'iposolfito di sodio ristabilisce il colore primitivo.

Proprietà fisiologiche. — L'azione fisiologica dell'iodolo, al pari di quella dell'iodoformio, devesi in massima parte riportare all'iodio nascente, che, in particolari condizioni di luce e di temperatura ed in certi mezzi, ad esempio, fermenti speciali contenuti nelle secrezioni delle piaghe (Schmidt), si svolge dal composto iodico in parola. Sotto questo punto di vista, secondo l'Autore, l'iodolo avrebbe una superiorità sull'iodoformio, poichè, sebbene questo ultimo contenga 96,7 p. 100 del suo peso d'iodio, e l'iodolo circa 88,9 p. 100, cioè 7-8 p. 100 in meno, tuttavia l'iodolo, composto meno stabile, in modo più facile e più preciso lascia svolgere iodio. Non è difficile infatti dimostrare come un lieve calore serva a decomporre l'iodolo; riscaldando della garza all'iodolo per 24 ore a 39^0 C. in un tubo di assaggio, si osserva un lento sviluppo d'iodio.

Effetti locali. — L'iodolo applicato in polvere sulla pelle intatta non induce fenomeni di sorta e non si assorbe, se si sfrega invece su di essa con una certa forza, trovansi tracce d'iodio nell'orina. Marcus, esercitando energiche frizioni sul suo avambraccio sinistro con una pomata di lanolina e iodolo, potè il giorno dopo constatare nell'orina notevole quantità d'iodio, del quale si rinvennero tracce fino al quarto giorno. Attraverso la pelle decuticolata e attraverso le mucose viene assorbito più o meno rapidamente, in quantità, però, molto inferiore all'iodoformio. La mucosa gastro-intestinale tollera mirabilmente dosi molto elevate di iodolo (Wolff, l'Autore), soltanto in casi rarissimi ed affatto eccezionali si constatarono vomito e dolori colici (l'Autore). La mucosa delle prime vie respiratorie sopporta pure senza disturbi di sorta le applicazioni locali di iodolo (Lublinski, Cervesato). Trousseau sconsiglia di applicare l'iodolo in polvere sulla mucosa congiuntivale, riuscendo fortemente irritante. Sattler preferisce l'iodoformio all'iodolo, giacchè questo localmente induce notevole irritazione, perciò lo raccomanda soltanto in forma di pomata. Iniettato sotto la pelle, non provoca irritazione (Vulpius, Wolff).

La quantità d'iodolo assorbita dalle perdite di sostanza deve oscillare, crediamo, fra limiti piuttosto vasti, dovendosi prendere in considerazione l'estensione e la qualità delle perdite di sostanze stesse, la loro ubicazione, il tempo più o meno prossimo in cui vennero prodotte, la quantità e qualità dei liquidi secreti alla loro superficie, ecc. Contro l'opinione di quelli i quali non credono che attraverso le perdite di sostanza possa essere assorbita una quantità sufficiente d'iodolo da portare fenomeni di avvelenamento, basti ricordare il caso riferito da E. v. Pallin di un uomo di 25 anni, al quale, dietro una sequestrotomia della clavicola, erano stati spolverati 5 grm. di iodolo sulla ferita; i fenomeni,

che si manifestarono la sera stessa, furono: agitazione, delirio, più tardi profonda apatia, elevazione della temperatura, polso piccolo e frequente: essi scomparvero gradatamente nello spazio di quattro giorni.

L'iodolo, non forse però quanto l'iodoformio, applicato sulle perdite di sostanza, dispiega un' azione stimolante ed antisettica. Le ferite recenti, sia chirurgiche che accidentali, consparse d'iodolo si riuniscono per prima intenzione. Nelle ferite suppurate l'iodolo agisce assai rapidamente; diminuisce e rende inodore le secrezioni modificandone la natura, eccita inoltre lo sviluppo di buone granulazioni, e conduce, nella maggior parte dei casi, ad una pronta cicatrizzazione. Gaetano Mazzoni di Roma, al quale dobbiamo le prime osservazioni sull'impiego dell'iodolo in Chirurgia, ha notato un miglioramento nelle piaghe atoniche dopo due sole medicature coll'iodolo; le piaghe con tendenza necrobiotica, sotto l'azione dell'iodolo, si detergono, scompare in esse l'odore fetido e la superficie loro assume un bell'aspetto granuloso: nulla, per contro, è l'influenza del medicamento sulle piaghe gangrenose. Dalle sue osservazioni il Mazzoni è inoltre inclinato a credere che l'iodolo abbia la proprietà di trasformare i tessuti fungosi in granulazioni di buona natura. L'iodolo, secondo lo stesso autore, si opporrebbe anche all'insorgere dell'erisipela e della difterite nelle piaghe; egli cita un caso di difterite, che si era sviluppata malgrado l'impiego del sublimato, e che guarì coll'iodolo.

Effetti generali. — L'azione fisiologica dell'iodolo si avvicina moltissimo, come abbiamo detto più sopra, a quella dell'iodoformio: devesi però subito rilevare che il primo dispiega sull'organismo una influenza un po' meno tossica del secondo. Questo fatto, dimostrato rigorosamente dalle esperienze di Marcus (di Pyrmont) e anche di Mazzoni, è alquanto in contradizione coi resultati ottenuti anteriormente da Wolff e da Vulpius, i quali dissero l'iodolo velenoso solamente amministrato all'interno e in dosi fortissime. Anche secondo Schmidt, l'iodolo è meno velenoso dell'iodoformio, ed agisce in modo più mite. Del resto, ai resultati ottenuti nell'avvelenamento coll'iodoformio e coll'iodolo, anche prescindendo dalla quantità diversa di iodio contenuto nei due composti, non è possibile, crediamo, assegnare un valore assoluto, dal momento che le condizioni di assorbimento difficilmente si possono mantenere completamente uguali, sperimentando coll'uno o coll'altro dei medicamenti in parola.

Gli animali avvelenati con iodolo soccombono con sintomi uguali a quelli che si hanno nell'avvelenamento per iodoformio, con diminuzione, cioè, della temperatura e con paralisi generale (Marcus, Pahl).

Marcus, comparando gli effetti tossici dell'iodolo con quelli dell'iodoformio, ha trovato che le dosi letali nei conigli sono:

Pel iodolo grm. 1,097-1,666 per kg. di peso dell'animale.

Pel iodoformio grm. 0,835-1,013 per kg. di peso dell'animale.

G. Ferrand, che ha sperimentata sui conigli l'azione dell'iodolo, ha constatato che può detto medicamento essere assorbito alla dose di grm. 1,444 per kg. del peso dell'animale, senza che occorrano accidenti di avvelenamento.

Fr. Pahl, nell'Istituto farmacologico di Berlino, ha visto che l'iodolo in quantità moderata possiede lievi proprietà tossiche: dietro forti dosi gli animali dimagrano grado a grado e, finalmente, muoiono.

Qui meritano di essere ricordate dettagliatamente le importantissime ricerche sperimentali eseguite da Marcus su conigli e su cani.

In una prima serie di esperienze, inietta nel tessuto cellulare sottocutaneo quantità varie d'iodolo disciolto nell'olio di oliva. Così ad un primo coniglio, del peso di 2020 grm., inietta un grammo d'iodolo e lo tiene in osservazione per lo spazio di otto giorni: non rileva alcuna modificazione nella respirazione, nel polso, nella temperatura; ogni funzione compiesi normalmente. In un secondo coniglio, di 2160 gram., pratica una iniezione di grm. 2,50 d'iodolo: nei primi tre giorni l'animale mostrasi sofferente, e notansi in esso un abbassamento della temperatura e una diminuzione del numero dei movimenti respiratori e delle pulsazioni.

In una seconda serie di esperienze, Marcus introduce dell'iodolo nello stomaco degli animali servendosi di una sonda esofagea. Un coniglio, di 2020 grm., al quale inietta così 10 grm. d'iodolo, soccombe nella notte dal 2.° al 3.° giorno. Un altro coniglio, del peso di 2040 grm., nello stomaco del quale introduce circa 24 grm. di una soluzione d'iodolo al 10 p. 100, muore nella notte dal 3.° al 4.° giorno. Lo stesso resultato ottiene in un terzo coniglio, al quale aveva introdotto nello stomaco 24 grm. della solita soluzione.

In altre esperienze, Marcus introduce direttamente nel torrente circolatorio dell'iodolo in soluzione oleosa. Un cane, al quale aveva così iniettato nelle giugulari grm. 0,24 di iodolo, non provò alcun disturbo funzionale.

In tutti questi esperimenti Marcus ritrovò costantemente l'iodio nelle orine, ed in un caso potè constatarne la reazione al 36° giorno. Non mancò pure mai l'albumina, che, in un caso, potè essere svelata anche al 22.° giorno dell'operazione. Dopo l'iniezione intravenosa d'iodolo nel cane, nell'orina ritrovò non solo albumina, ma, all'esame microscopico del sedimento, anche cilindri epiteliali in degenerazione grassosa.

Dagli esperimenti di E. Faravelli resulta che debole è il potere tossico dell'iodolo sulle rane e sui mammiferi, sia rispetto al sistema nervoso, che a quello circolatorio. Nelle rane, alle quali vengono iniettati 5-6 centgrm. d'iodolo, si hanno fenomeni di aumentata eccitabilità che persistono per alcuni giorni: a dosi maggiori si estinguono la sensibilità ed il movimento. Nei conigli, quando si raggiunga nella somministrazione dell'iodolo, sia per la via dello stomaco che per quella del

connettivo, la proporzione di grm. 1-1,50 per kg. del peso del corpo, si arriva gradatamente all'abolizione completa di senso e di moto, senza che insorgono fenomeni di eccitazione, quali sogliono verificarsi negli avvelenamenti per iodoformio.

Le alterazioni principali, che si ritrovano all'autopsia degli animali sacrificati, e intorno alle quali tutti gli sperimentatori concordano, consistono in una generale infiltrazione adiposa di tutti gli organi parenchimatosi, in particolar modo del fegato e dei reni, e in un'abbondante distruzione dei globuli rossi, che può rilevarsi sia nella massa sanguigna, che negli organi ematopoietici, in specie nella milza.

Nell'uomo si sono potuti somministrare fino 4-6 grm. al giorno di iodolo senza disturbi, sia locali sul tubo gastro-intestinale, che generali. È indubitata ormai la tolleranza grande per l'iodolo confrontata con quella dell'iodoformio. Solo un caso di avvelenamento, e questo non seguito da morte, per applicazione esterna d'iodolo, è quello riportato da Pallin, stato ricordato più sopra. Solamente in casi eccezionali si manifestano fenomeni d'intolleranza, quali perdita dell'appetito, vomito, cefalea, dolori colici (l'Autore); più di rado ancora si nota la comparsa dell'acne iodico (Cervesato, l'Autore), o del catarro nasale e congiuntivale (Pick, Assaky).

Da esperienze dell'Autore, nella Clinica Terapeutica di Siena, intorno alla solubilità dell'iodolo in presenza dei varî componenti il succo gastrico, in presenza della bile, del succo pancreatico e di varie altre sostanze animali e vegetali resulta che:

1.° La solubilità dell'iodolo varia a seconda delle sostanze colle quali trovasi a contatto.

2.° L'iodolo insolubile o quasi in una soluzione acquosa di acido cloridrico al 2 p. 1000, o di pepsina separatamente, lo è invece in discreto grado in una soluzione di acido cloridrico e pepsina allo stesso tempo, ciò che indica la pepsina agire in tal caso unicamente come fermento, e non come sostanza albuminoide.

3.° Tanto nella bile che nell'infuso pancreatico il composto iodico in parola si scioglie in quantità rilevante, dal che ne deriva che la massima parte di esso, che, sotto forma di ioduri e di iodati alcalini o di combinazioni iodo-albuminate, circola e si elimina per le varie secrezioni, ha trovato nei due liquidi rammentati il mezzo per disciogliersi più adatto.

Resulta inoltre da altre esperienze dell'Autore intorno all'influenza dell'iodolo sulle digestione gastrica delle sostanze albuminoidi che l'iodolo ritarda leggermente la peptonificazione delle sostanze albuminoidi, mentre l'ioduro di potassio, come dimostrarono Fubini e Fiori, impedisce od almeno può arrestare il processo di peptonificazione di dette sostanze, il che devesi, secondo l'Autore, certamente attribuire alla solubilità grande di quest'ultimo composto iodico in confronto di quella minima dell'iodolo nel succo gastrico.

L'iodolo non modifica sensibilmente la quantità giornaliera di orina (Assaky, l'Autore). L'urea, escreta giornalmente sotto l'uso dell'iodolo, non subisce aumento notevole (l'Autore).

Assorbimento, forme e vie di eliminazione, dimostrazione e determinazione dell'iodio nell'urina, ecc. — L'iodolo, al pari dell'iodoformio, viene assorbito disciogliendosi nelle sostanze grasse colle quali viene a contatto, sotto la pelle, nello stomaco, nelle cavità sierose. Assorbito che sia, per l'azione dei tessuti e dell'ossigeno fornitogli dall'emoglobina, lascia svolgere iodio, al quale, secondo l'ipotesi che Binz ha emessa pure per l'iodoformio, dovrebbero esclusivamente riferirsi gli effetti dispiegati dal medicamento in parola. Altra ipotesi, che Hògyes e Zeller hanno messa in campo per l'iodoformio, sarebbe quella che l'iodio, svoltosi dall'iodolo, in parte almeno, contragga una combinazione cogli albuminoidi dei tessuti formando della iodoalbumina, la quale, a contatto degli acidi dei tessuti protoplasmatici, lascerebbe separare iodio, che solamente allora eserciterebbe la sua azione. Può ammettersi anche con altri che l'iodio libero, in presenza degli alcali del sangue, si trasformi subito in iodati e ioduri, i quali, come la iodoalbumina, venuti a contatto degli acidi dei tessuti, si sdoppiano, lasciando svolgere iodio. Non è parimente improbabile che l'iodolo, in parte, al pari dell'iodoformio, circoli e si elimini inalterato. L'iodolo, come l'iodoformio, può venire assorbito oltre che indecomposto, allo stato di ioduro, o in combinazione con sostanze albuminoidi, o, finalmente, allo stato d'iodio nascente.

L'iodolo si elimina, come l'iodoformio, per tutte le secrezioni, specialmente per le orine, sotto forma di ioduro alcalino, per la massima parte, sotto forma di iodato e di combinazione organica. L'eliminazione d'iodolo indecomposto per l'orina non è stata potuta constatare da Marcus, che si servì della reazione indicata da Vulpius. Assaky fa osservare che, frequentemente, ma non costantemente, le orine di alcuni ammalati che prendono iodolo, esposte alla luce pochissimo dopo emesse, prendono un colore acajou particolare, che ricorda quello che assumono tutte le preparazioni d'iodolo esposte alla luce.

L'eliminazione dell'iodolo dall'organismo si fa lentissimamente, tanto da poter riscontrare la presenza dell'iodio per oltre 7 od 8 giorni dopo sospeso il rimedio (Pick, l'Autore, Cervesato). Assaky ricorda il caso di un uomo, che aveva presi per bocca 10 centigr. d'iodolo per 7 giorni consecutivi, nella cui orina vennero svelate tracce d'iodio anche al 13.° giorno. Assaky ha rilevato che, quando si amministra iodolo a degli ammalati, che presentano albuminuria, l'iodio apparisce tardi nelle orine, ed anche si ha la scomparsa dell'albumina stessa, per cui si domanda se l'iodolo eserciti un'azione curativa sull'albuminuria, oppure, se serva a mascherare l'albumina, dando degli iodo-albuminati, che i reattivi ordinari sono impotenti a svelare.

In quanto alla rapidità di assorbimento e di eliminazione dell'iodolo confrontata con quella dell'iodoformio, resulta da esperienze dell'Autore che l'iodolo, per la rapidità di assorbimento e consecutiva apparizione dell'iodio nell'orina e nella saliva, sta fra l'ioduro di potassio e l'iodoformio, mentre la sua eliminazione completa si fa invece assai più lentamente degli altri due composti iodici. Una piccolissima parte d'iodolo, come fu constatato dall'Autore, passa inalterata nelle materie fecali.

In quanto alla dimostrazione e determinazione dell'iodolo nelle varie secrezioni, possono usarsi gli stessi processi stati indicati per l'iodoformio.

Azione antisettica. — Per rispetto alle proprietà antisettiche dell'iodolo, Faravelli è venuto alla conclusione che debole è il potere di detto medicamento nel preservare sostanze putrescibili, sia liquide che solide, dalla decomposizione, occorrendo per le prime grm. 1,70 p. 100 onde potere osservare un lieve ritardo nel processo di putrefazione, abbisognando per le seconde quantità molto più forti, che anzi i muscoli e il tessuto pancreatico rapidamente si putrefanno anche se mescolati a polvere d'iodolo nel rapporto del 10 p. 100. In liquidi di cultura, infettati con microrganismi, l'iodolo, nella proporzione di 1,5 p. 100, non impedisce la moltiplicazione dei microrganismi in parola. Nessuna influenza evidente eserciterebbe l'iodolo sulle fermentazioni alcoolica, lattica, sull'inversione dell'amido e sui processi fermentativi gastro-intestinali.

Gli utili effetti ottenuti nella pratica chirurgica dall'iodolo, ad onta delle sue limitatissime proprietà antisettiche, sarebbero da attribuirsi, secondo Faravelli, all'assorbimento dei materiali liquidi putrescenti e alla protezione delle soluzioni di continuo.

Anche Tricomi in una delle sedute della Società Italiana di Chirurgia tenutesi in Genova nell'aprile 1887, affermò, basandosi su esperienze cliniche e sperimentali, che l'iodolo e l'iodoformio non posseggono che un lieve potere antisettico, per cui emise l'opinione che non avessero da usarsi queste sostanze prima di averle rese asettiche, o di averle associate a corpi di valore antisettico provato.

Contrariamente a Faravelli, Mazzoni avrebbe ritrovate nell'iodolo proprietà antisettiche marcate, sia sperimentalmente che clinicamente. Frammenti di cervello o di visceri di cadaveri in via di putrefazione, ravvolti in polvere d'iodolo ed esposti all'aria e alla luce, in capo ad alcuni giorni si mostravano completamente inodori, indurati alla superficie, un po' più molli nelle parti centrali, ma non putrefatti. Liquidi albuminosi, ai quali si aggiungeva dell'iodolo, si conservarono a lungo senza alterarsi; un liquido d'idrocele, dopo mescolatovi un po' d'iodolo, potè esser conservato inalterato per un mese. Colle applicazioni d'iodolo in due casi di difterite delle piaghe la guarigione si verificò in 8-12 giorni, mentre per lo avanti il sublimato aveva completamente fallito.

Anche Assaky nel Marzo 1887 insisteva sulle proprietà antisettiche

dell'iodolo. Durante, nella discussione che tenne dietro alla comunicazione di Tricomi alla Società Italiana di Chirurgia in Genova, fece osservare che, clinicamente, l'iodoformio e l'iodolo hanno un valore antisettico superiore a quello riconosciutogli dagli sperimentatori, forse in rapporto allo sviluppo d'iodio allo stato nascente per la decomposizione che queste sostanze subiscono a contatto dei tessuti viventi, fatto questo già messo in evidenza da Schmidt, Marcus, Pick, ecc.

Sattler, dalle sue ricerche sul valore antisettico dell'iodoformio e dell'iodolo, è venuto alla conclusione che ambedue i composti iodici arrestano o limitano lo sviluppo di svariati microrganismi. Tale proprietà tiene a molteplici cause, ma specialmente al fatto che i microrganismi, per l'azione che esercitano su queste sostanze, mettono una certa quantità d'iodio in libertà, e dànno luogo alla formazione di composti iodici: questi non solo impediscono lo sviluppo degli agenti patogeni, ma anche distruggono la virulenza dei prodotti secreti da essi, cioè, delle ptomaine. L'azione dei due composti iodici si fa risentire solo in immediata vicinanza delle loro molecole in decomposizione.

I resultati benefici dunque conseguiti coll'iodolo per uso esterno non sarebbero, al pari di quelli dell'iodoformio, riferibili o ad un'azione antisettica diretta, per esso già da Faravelli e Tricomi dimostrata quasi nulla, in vista specialmente della sua lieve solubilità nell'acqua, o ad un'azione puramente meccanica e protettrice (Faravelli), ma piuttosto, e, massimamente, all'iodio nascente, che dall'iodolo, sotto l'azione della luce, del calore animale, di fermenti contenuti nelle piaghe e di microrganismi, lentamente si libera.

Che l'azione antisettica dei due composti iodici, iodolo e iodoformio, sia dovuta all'iodio, che possono in ispeciali condizioni sviluppare allo stato nascente, è stato confermato l'anno scorso dalle ricerche di E. Di Mattei e di A. Scala, i quali sono pervenuti alle seguenti conclusioni:

1.ª Che la gelatina ed il siero di sangue sono sostanze poco adatte a provocare la decomposizione dell'iodoformio e dell'iodolo, per cui in questi terreni nutritivi non si resero sterili che le sole culture del vibrio del colera, e non si ebbe che debolissima reazione di iodio;

2.ª Che tanto nella gelatina fluidificata dai batterii stessi, sui quali si sperimentava, quanto nel latte e nel brodo, oltrechè un acceleramento nella distruzione del vibrio del colera, si ebbe anche distruzione dello stafilococco e del bacillo del carbonchio, ed anche in tempi brevi relativamente alla loro resistenza. I saggi chimici mostrarono nelle culture sterili una quantità d'iodio molto maggiore che nelle culture non sterili;

3.ª Che il pus, mescolato sia con iodoformio, sia con iodolo, rimase sterile alla luce ed alla stufa in tempo relativamente breve. La reazione chimica svelava quantità d'iodio considerevole;

4.ª Che le culture al buio, a temperatura ambiente, non mostrarono differenza nei resultati da quelle alla luce alla stessa temperatura;

5.ª Che le culture piatte diedero resultati senza paragone migliori di quelle in tubicini, cioè, la distruzione dei microrganismi fu più celere, come pure la quantità di ioduri, svelati dalla reazione, maggiore;

6.ª Che le culture di controllo con polvere di vetro non furono sterili nemmeno dopo venti giorni;

7.ª Che il calore della stufa favorì la decomposizione degli antisettici, ed accelerò, perciò, la morte dei microrganismi;

8.ª Che l'iodoformio agisce più energicamente dell'iodolo, ed è più decomponibile di questo, poichè in tutti i casi le quantità di ioduro furono sempre superiori nelle culture con iodoformio che con iodolo.

G. Sormani ascrive l'iodolo fra i medicamenti inefficaci a neutralizzare il virus tubercolare (*Adunanza del R. Istituto Lombardo*, 15 Dicem. 1887).

Applicazioni terapeutiche. — Nella seduta ordinaria, tenuta nel giorno 11 Luglio 1885 dalla Società Lancisiana, il Dr. G. Mazzoni comunicava le sue prime esperienze intorno all'applicazione dell'iodolo in svariate affezioni esterne. L'usò vantaggiosamente in oltre 200 casi, sia sotto forma di polvere, che di pomata e di soluzione in alcool semplicemente, o in alcool e glicerina. In *affezioni veneree* (*ulceri, adeniti suppurate* o *no, periadeniti inguinali*) ottenne splendidi resultati. Gli *ascessi di glandule linfatiche ingorgate,* previo svuotamento del pus a mezzo di punture, trattati ripetutamente con soluzioni d'iodolo in alcool e glicerina, guarirono completamente. L'iodolo fu pure utile nelle *ulceri atoniche* e *difteriche;* nulla fu la sua azione nelle *piaghe gangrenose.* Tre casi di *artrite fungosa,* curati coll'iodolo, lo portarono a credere che l'iodolo stesso avesse la proprietà di trasformare i tessuti fungosi in granulazioni di buona natura. *Idroceli* e *sinoviti sierose,* passato lo stadio acuto, trassero giovamento dalle iniezioni di iodolo. Due casi di *lupus* pure migliorano notevolmente.

Nell'Ottobre 1886 Mazzoni ritorna sullo studio delle applicazioni chirurgiche dell'iodolo. Mentre non aggiunge alcunchè di nuovo sull'azione del composto iodico nelle affezioni veneree, mostrasi meno affermativo in ciò che concerne i casi di lupus, i quali, tenuti a lungo in osservazione, si mostrarono alla fine poco modificati dall'iodolo applicato localmente.

G. Benno Schmidt, nel Gennaio 1886, pubblicò una nota sulle applicazioni dell'iodolo nella sezione settica della Clinica Chirurgica di Heidelberg (Czerny), dove usò il nuovo composto iodico sotto forma di polvere, di garza e di soluzione alcoolica, conseguendo buoni resultati nelle *ferite in via di suppurazione,* nelle *ulceri* e nelle *fistole.*

Róna non ottenne troppo buoni effetti dall'uso dell'iodolo nelle *ulceri veneree.*

Bono, da esperimenti eseguiti coll'iodolo in polvere sulle *ulceri primitive,* è venuto alle due seguenti conclusioni:

1.ª Accelera la guarigione delle ulceri primitive.

2.ª Ne toglie al secreto per tempo notevole e sufficiente la virulenza.

Piermarini ha avuto pure a lodarsi delle applicazioni d'iodolo, sia in polvere che in pomata. Alcune *antiche granulazioni uterine* da endometrite cronica sensibilmente migliorarono alla quarta medicatura con pomata all'iodolo, ed in meno di tre settimane la località si trovava in condizioni fisiologiche. Una neonata, affetta da *gangrena ad anello* dell'ombelico e da conseguente autoinfezione gravissima, manifestatasi con ascessi alle regioni mammarie e suppurazione alla matrice ungueale di tre dita delle mani, guarì rapidamente colle applicazioni d'iodolo in polvere sui punti malati. Una breve e superficiale *fistola anale* a fondo cieco, in individuo di 50 anni, sanò completamente con medicatura all'iodolo in pomata ed in polvere. Lo stesso resultato ottenne in una bambina di 5 anni, stata malata di morbillo, che presentava *placche gangrenose* delle pagine interne delle grandi labbra. Una donna, sofferente di *metrorragia* ostinata per endometrite cronica, previa dilatazione del collo uterino con laminaria digitata e consecutive applicazioni d'iodolo su tutta la cavità del viscere, fin dai due primi giorni non osservò più traccie di sangue negli apparecchi di medicatura, ed in capo ad un mese era completamente guarita.

F. I. Pick, di Praga, sperimentando l'iodolo in 138 casi di *malattie veneree,* ottenne risultati soddisfacentissimi nei *catarri vaginali* o *del collo uterino,* nelle *infiammazioni blenorragiche* e negli *ascessi delle glandule del Bartolino,* e constatò che i microrganismi in genere, e i gonococchi in particolare spariscono entro pochi giorni.

Nel trattamento dei *processi ulcerativi semplici* e *sclerotici,* Pick osservò che l'iodolo non arresta l'ulcerazione del periodo virulento, accelerandone però la guarigione, e che non impedisce lo sviluppo della sclerosi. Nei *condilomi suppurati* ed *esulcerati,* impiantati su base edematosa, l'impiego locale d'iodolo in etere, a mezzo dello spray, è seguito da pieno successo.

Nel trattamento delle *gomme,* l'iodolo non ha, secondo Pick, alcun effetto su quelle ricoperte da pelle intatta, ma, se si fa macerare la pelle, l'iodolo favorisce il riassorbimento o l'ulcerazione. Nelle *ulceri gommose,* l'azione dell'iodolo riesce efficacissima, specialmente se si usano al tempo stesso gli impiastri mercuriali.

Pick ha prescritto l'iodolo all'interno in luogo dell'iodoformio ed anche dell'ioduro di potassio, al quale ultimo deve essere in particolar modo preferito, quando si vuole conseguire un'azione prolungata e poco intensa dell'iodio.

Le *adeniti suppurate,* trattate coll'incisione, il raschiamento, l'irrigazione con una soluzione di sublimato e l'applicazione della garza all'iodolo, guariscono, in media, in capo a sei giorni. Impiegato contro le *ulceri croniche* delle gambe, negli *ascessi glandulari scrofolosi* e nel

lupus, l'iodolo non ha dimostrato, all'infuori della sua azione antisettica, alcuna altra azione specifica.

Burvenich ha usato con felice resultato la garza all'iodolo negli *ascessi,* e la polvere nelle *lacerazioni perineali* e nelle *ulceri sifilitiche terziarie.*

G. Assaky, nella Clinica Chirurgica di Bucarest, ha usato su vasta scala l'iodolo sia all'esterno che all'interno, ed i resultati delle sue ricerche vennero da esso comunicate al IX Congresso Internazionale di Medicina. (Washington). Le *ferite in seguito ad operazione,* medicate con polvere d'iodolo, si riuniscono per prima intenzione. Nelle *ferite granuleggianti* e *che suppurano* l'iodolo si comporta come un eccellente antisettico. Gli *ascessi freddi,* incisi, raschiati e medicati con iodolo, guariscono rapidamente: lo stesso resultato si ottiene nelle vaste *cavità ascessuali.* Le *piaghe di cattiva natura* e *che tendono ad ulcerarsi,* sotto l'azione dell'iodolo, si trasformano in superfici granuleggianti di bello aspetto, il che si consegue anche più rapidamente, quando si prescriva nello stesso tempo l'iodolo all'interno. Nelle *ulceri dure* l'iodolo ha dati resultati eccellenti, le *ulceri molli* hanno risentito in modo vario dell'azione del medicamento in parola, ottenendosi talora rapida guarigione, abbisognando tal'altra l'uso contemporaneo delle cauterizzazioni e dei bagni antisettici: lo stesso accade per i *bubboni inguinali aperti* ed *ulceratisi.* Sull'iodoformio, che non supera certamente in efficacia e rapidità di azione, l'iodolo ha il vantaggio di essere inodoro ed affatto innocuo.

Somministrato per uso interno dai grm. 0,40 ai 2 giornalmente, non ha dato luogo a disturbi funzionali di sorta, ed ha portati effetti meravigliosi negli *accidenti sifilitici terziazi* e nelle *scrofolosi chirurgiche.* Negli *accidenti sifilitici precoci* l'azione dell'iodolo è più spiccata sulle *manifestazioni cutanee* che su *quelle delle mucose,* specialmente della cavità buccale. Assaky fu coadiuvato in queste ricerche dai dott. Kiriac, Varnaly, Tzonciu, Georgesco, Rappaport, interni dell'Ospedale di Bucarest.

O. Seifert ha usato l'iodolo all'esterno ed anche all'interno in un gran numero di *affezioni veneree* e *sifilitiche* (*ulceri sifilitiche, ulceri molli, bubboni suppuranti,* ecc.), lodandosene specialmente nelle *ulcerazioni sifilitiche del cavo naso faringeo.* Coll'iodolo per uso interno guarì un caso di *struma substernalis.*

Seifert ha impiegato pure l'iodolo, sotto forma di insufflazione, dopo tutte le operazioni chirurgiche del naso, massime dietro le cauterizzazioni galvano-caustiche. Gli ha dati buoni resultati nella *rinite atrofica,* evitandosi la formazione delle croste e la decomposisione del secreto.

Lublinski ha messi in rilievo i vantaggi dell'iodolo nell'*ozena* e nella *rinite scrofolosa,* nella quale ultima le ulcerazioni si nettano e cicatrizzano rapidamente.

Stetter ha curati coll'iodolo molti casi di *otite purulenta acuta media* ed *esterna,* che migliorarono e guarirono: nelle *otiti croniche* i resultati furono meno favorevoli.

Anche nella Clinica delle malattie dell'orecchio di Schwartze è stato adoprato l'iodolo in alcool e glicerina, e si sono avuti effetti non disprezzabili nei casi di carie ossea, poichè viene a scomparire il cattivo odore e a diminuire la suppurazione.

Jacobi di New-York ha consigliato l'iodolo quale rimedio molto efficace nella cura della *difterite.*

Stembo di Vilna ha sperimentato l'uso locale dell'iodolo in sette casi di *difteria,* dei quali due gravi, e l'ha applicato ora in polvere, ora in soluzione nell'alcool e glicerina. Tutti gli infermi guarirono in 4-6 giorni, ed il medicamento si rivelò completamente innocuo, sfornito di qualunque odore o sapore sgradevole, non irritante, e non provocante molesti effetti secondarii, quali nausea, vomito, ecc.

Wolfenden usò la polvere d'iodolo per insufflazioni nella *tubercolosi laringea,* ottenendo l'arresto delle ulcerazioni e la diminuzione del dolore e della tosse. Ebbe pure buoni resulati dall'impiego dell'iodolo nell'*ozena* sotto forma di tamponi, nei *catarri naso-faringei atrofici* sotto forma di spray. Nella *faringite* giovarono le insufflazioni di iodolo e le pastiglie all'iodolo. Nei dolori molto forti prescriveva unitamente all'iodolo della morfina.

Lublinski ha praticate insufflazioni di polvere d'iodolo in quindici casi di *tubercolosi laringea,* due dei quali guarirono completamente.

Pure Seifert ha adoprato, e vantaggiosamente, l'iodolo nella cura della *tubercolosi laringea,* notando sempre nettamento degli ascessi, decisiva tendenza alla cicatrizzazione, e mai disappetenza, quale suole verificarsi per le insufflazioni d'iodoformio.

P. Masucci ha potuto riscontrare che l'iodolo per insufflazioni in questa stessa malattia dà resultati poco o nulla inferiori all'iodoformio, il quale « realmente costituisce, se non lo specifico assoluto per la cura « locale della tubercolosi, certamente un rimedio sovrano nella cura di « questa terribile affezione ».

R. Demme sperimentò, e con resultato, l'iodolo nella *pratica pediatrica* sotto forma di polvere, sotto forma di tamponi bagnati in una soluzione d'iodolo con olio o con glicerina (1 : 2-1 : 4), e sotto forma, infine, di garza in tutti quei casi, nei quali usava prima l'iodoformio.

Nel Maggio 1886 A. Trousseau introdusse l'iodolo nella *terapeutica oculare,* e ne ricavò buoni resultati nelle *blefariti ulcerose,* nelle *congiuntiviti croniche torpide,* nelle *cheratiti pustolose* e *flittenulari,* nelle *ulceri torpide della cornea,* adoprandolo sia in pomata con vaselina, sia unito ad alcool e glicerina.

Glässner si servì con successo della polvere d'iodolo o dell'unguento all'iodolo (1 : 3 %) nelle *blefaroadeniti* e nelle *ulceri corneali superficiali,* che si rischiaravano rapidamente.

Carreras-Aragò di Barcellona ha tratti sorprendenti vantaggi dal-

l'iodolo, sia in polvere che in pomata, sia in alcool e glicerina, in alcune *congiuntiviti linfatiche* e *pustolose*, in *cheratiti superficiali* con essudati, in *panni recenti* e, infine, in tutti quei casi, nei quali era necessario stimolare leggermente la circolazione. Trovò completamente controindicato l'iodolo nelle affezioni di natura irritativa acuta, accompagnate o no da essudati.

Nel Giugno 1886 L. Suquet presentò alla Facoltà di medicina di Parigi la sua tesi di dottorato intitolata « *Dell'iodolo, suo impiego esterno, specialmente in oculistica* » Citò 27 osservazioni personali raccolte nella Clinica di Hubert, dalle quali dedusse che l'iodolo è chiamato a rendere grandi servigi nelle *affezioni delle palpebre*, quali l'*eczema impetiginoso* e le *ulceri del bordo libero delle palpebre*, nelle *affezioni della congiuntiva*, quali le *ulcerazioni consecutive a flittene* o *a pustole*, le *congiuntiviti difteriche*, *quelle che si accompagnano a infiltrazione purulenta*, nelle *affezioni ulcerose della cornea*, nelle *affezioni antiche delle vie lacrimali*, e, in generale, in tutti i *traumatismi chirurgici* o *accidentali* dell'occhio.

Alcuni altri in seguito, quali Talenti, Katzaüroff, ecc. si sono valsi dell'iodolo nella pratica oftalmoiatrica.

Per uso interno, l'iodolo, oltre che da Pick, da Assaky e da Seifert nelle sopraricordate affezioni, è stato pure usato dall'Autore, e, ultimamente, da Cervesato.

Nella Clinica terapeutica di Siena, l'Autore ha cimentato l'iodolo ad alte dosi nelle *affezioni bronco-polmonari croniche*, quali *catarri bronchiali*, *bronco-alveoliti caseose*, *bronchiettasie*, ecc., osservandone l'influenza sul polso, respiro, temperatura, sulla quantità e qualità dell'orina e dell'espettorato, nonchè sulla nutrizione generale del malato, desumendo quest'ultimo dato dal peso del corpo. Le conclusioni tratte furono le seguenti:

1.ª L'espettorazione non diminuisce. Non si attenuano gli accessi stizzosi di tosse, per cui nessuna azione anestetica locale sulla mucosa bronchiale può riconoscersi all'iodolo.

2.ª Le qualità pure dell'escreato non subiscono modificazioni di sorta, nè vengono a disinfettarsi i prodotti esistenti nei bronchi, o nei piccoli focolai di rammollimento e nelle caverne.

3.ª Il decorso della febbre si mantiene invariato, il che sta, per la massima parte, in rapporto colla mancata disinfezione e diminuzione delle sostanze putride, che vengono assorbite dai focolai di rammollimento. Nessuna influenza dispiega l'iodolo sul polso e sul respiro. Non modifica in modo sensibile la quantità e qualità dell'orina.

4.ª Nè il processo locale, nè lo stato generale degli ammalati migliorano.

Le osservazioni dell'Autore circa la solubilità dell'iodolo in presenza

di varî componenti il succo gastrico, in presenza della bile, del succo pancreatico, ecc., nonchè quelle riferentesi all'influenza dispiegata dall'iodolo sulla peptonificazione delle sostanze albuminoidi, sulla quantità giornaliera di urea, e le altre, infine, concernenti l'assorbimento e l'eliminazione dell'iodolo, sono state più sopra ricordate.

Nel settembre dell'anno scorso, D. Cervesato pubblicava le sue osservazioni terapeutiche dell'iodolo nella medicina interna. L'iodolo venne cimentato nella *scrofolosi*, nelle *malattie delle vie respiratorie*, negli *accidenti della sifilide terziaria*.

Nella scrofolosi. — La sua efficacia si mostrò a preferenza nella *forma torpida della scrofola* nelle differenti manifestazioni della stessa, specialmente nei *tumori torpidi delle glandule linfatiche* non ancora suppurati; e ciò non solo negli ingorghi delle glandule periferiche, ma eziandio in qualche caso dove era da sospettarsi la partecipazione delle glandule bronchiali e mesenteriche. Utile in minor grado si mostrò l'iodolo nelle *affezioni scrofolose delle varie mucose*. Pochissimo vantagioso riuscì nelle *dermatiti scrofolose*.

L'iodolo, somministrato da grm. 0,50 fino a grm. 1,50 al giorno anche per due o tre mesi, non portò disturbi di sorta sul tubo gastro-enterico, che anzi si osservarono spesso aumento sensibile dell'appetito e riordinamento delle funzioni intestinali. La cura interna venne coadiuvata da applicazioni esterne di iodolo, sia in pomata per frizioni in caso di adeniti croniche, sia in polvere sotto forma di insufflazioni nei casi di catarri costituzionali, o sotto forma di aspersioni nelle manifestazioni scrofolose cutanee.

Nelle malattie bronco-polmonari. — Venne somministrato per la via gastrica alla dose di grm. 1-3 al giorno, o per inalazioni, o per insufflazioni intralaringee.

Per le inalazioni vennero adoprati l'apparecchio di Brügelmann ed una miscela acquoso-alcoolica con aggiunta di glicerina, in cui l'iodolo è contenuto sospeso in sottilissima divisione (v. formule).

Nella *tubercolosi avanzata con vaste escavazioni* l'iodolo non dispiegò influenza di sorta, sia in quanto alla tosse, alla febbre, all'espettorato, sia in quanto ai fatti locali e allo stato generale.

Nella *tubercolosi laringea primitiva*, Cervesato potè constatare un sensibile miglioramento, mai, però, come Lublinski, ebbe a vantare casi di completa guarigione.

Con grande vantaggio venne usato l'iodolo per insufflazioni nelle *laringiti catarrali acute, subacute* e *croniche,* massimamente nelle prime due.

In tre casi di *essudato pleurico stazionario* in bambini, l'iodolo per uso interno provocò il riassorbimento dell'essudato fino alla sua completa scomparsa, e ciò in modo abbastanza rapido.

Vantaggioso pure riuscì l'iodolo in alcuni casi di *catarro bronchiale cronico* nei bambini.

Nella sifilide terziaria. — Nelle varie *manifestazioni sifilitiche terziarie* Cervesato ha ottenuti resultati sorprendenti coll'iodolo, in luogo dell'ioduro di potassio, sia per uso interno da 2 ai 3 grm. al giorno, sia per applicazioni esterne, mediante pennellature colla soluzione di Mazzoni (v. formule).

In quanto all'azione dell'iodolo nel *gozzo linfatico* ed in tutte quelle forme di malattie del sistema nervoso, nelle quali vengono consigliati l'iodoformio o l'ioduro di potassio, Cervesato non si è potuto pronunciare per scarsità di osservazioni.

Posologia e farmacopea. — L'iodolo può somministrarsi:

1.° *Internamente* da grm. 0,50 a 2 e 3 al massimo per giorno.

2.° *Esternamente* sotto forma di: a) *polvere* cospargendone le superfici cruente, o per insufflazioni; b) *garza*; c) *soluzione alcoolica con glicerina*; d) *soluzione eterea* (10-20 p. 100) per lo spray (Pick); e) *collodione*; f) *soluzione nell'olio* al 10 p. 100 (Wolff), o *nella glicerina*; g) *pomata* con vaselina o lanolina (5-10 : 100).

Alcune formule per l'uso dell'iodolo.

Formula 1. — *Garza all'iodolo.*

Iodolo
Colofonia
Glicerina ana p. 1
Alcool a 36° » 10

Di questa miscela si impregna della garza idrofila.

Formula 2. — *Collodione all'iodolo* (10 : 100).

Iodolo grm. 10
Alcool a 36° » 16
Etere » 64
Cotone fulminante » 4
Olio di ricino » 6

Bilteryst.

Formula 3. — *Collodione etere-iodolico.*

Iodolo p. 1
Etere » 5
Collodione » 10

Formula 4. — *Soluzione d'iodolo* (*a*).

Iodolo purissimo grm. 1
Alcool a 36° » 16
Glicerina neutra » 34

Mazzoni.

Formula 5. — *Soluzione d'iodolo* (*b*).

Iodolo purissimo	grm.	1
Alcool a 36°	»	2
Glicerina	»	15

Per spennellature sulle placche difteriche. Stembo.

Formula 6. — *Soluzione d'iodolo* (*c*).

Iodolo purissimo	p.	1
Vaselina liquida	»	7
Glicerina	»	1

Riscalda — per spolverizzazioni collo spray Wolfenden.

Formula 7. — *Pastiglie all'iodolo.*

Iodolo purissimo	grm.	0, 05
Glicerina neutra	goccie	1
Glicogelatina	grm.	1

Wolfenden.

Formula 8. — *Soluzione acquoso-alcoolica d'iodolo con aggiunta di glicerina.*

Iodolo purissimo p. 1

sciogli a caldo in

Alcool assoluto p. 4-5

filtra, occorrendo, ed aggiungi

Glicerina a 60°-70° C. . . . p. 10

addiziona, agitando fortemente, e prima che si raffreddi

Acqua. p. 10

L'iodolo precipita, ma, per la sua suddivisione e per la densità del liquido, resta sospeso in questo per qualche tempo.

Per inalazioni coll'apparecchio di Brügelmann.

Cervesato.

Bibliografia. — Ciamician G. e Dennstead M. *Studii sui composti della serie del pirrolo.* Gazzetta Chimica Italiana, 1883, pag. 19. — Ciamician G. e Silber P. *Sull' azione degli alogeni sul pirrolo in presenza di idrati alcalini* « Accademia dei Lincei », 6 Settembre, 1886. — Ciamician G. *Sul tetraiodopirrolo* (*Iodolo*) *e sulle sue proprietà terapeutiche.* Gazz. Chim. Italiana, f. X, 1886, pag. 543, e Annali di Chimica e di Farmacologia, Marzo, 1887. — Mazzoni G. *Lo jodol nella pratica chirurgica.* Bollettino della Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, V, f. 3, 1885, e Berliner Klin. Wochens., N.° 43, 1885. — Mazzoni G. *Sull'impiego dell'iodolo nella pratica chirurgica.* Berlin. Klin. Wochens., N° 41, 1886. — Vulpius. *Sul nuovo antisettico, l'iodolo.* Archiv. der Pharmacie, 1885, pag. 790. — Wolff. *Su di un nuovo preparato iodico.* Tageblatt der 58 ten Versammlung deutscher Naturforscher und Aertze, Strasburg, 1885, pag. 446. — Schmidt G. B. *L'iodolo, un nuovo antisettico.* Berlin. Klin. Wochens., N.° 4, pag. 49, 1884. — Marcus. *Esperimenti sull'iodolo.* Berlin. Klin. Wochens., N.° 21, pag. 342, 1886. — Pahl Fr. *Ricerche Sull'iodolo.* Centralb. f. die

med. Wissen., N.° 36, pag. 652, 1886. — Ferrand G. *Studio sull' iodolo.* Thèse de Montpellier, 1886. — Pick. *Sull'impiego terapeutico dell' iodolo.* Vierteljahreschrift f. Dermat u. Syphilis, f. 4, pag. 583, 1886. — Faravelli E. *Su alcune proprietà fisiologiche dell'iodolo,* Boll. della R. Accad. medica di Genova, N.° 1, 1886. — Róna, *L'iodolo, il nuovo antisettico.* Prag. med. chir. Presse, N.° 16, 1886. — Piermarini P. *Nota preventiva sull'uso dell'jodol in Chirurgia e Ginecologia.* Boll. della R. Acc. med. di Roma, Marzo, 1886, pag. 72. — Trousseau A. *L'iodolo nella terapeutica oculare.* Union med., N.° 69, pag. 313, 1886. — Glässner. *L'iodolo.* Centralb. f. prakt. Aungenheilk. von Prof. Hirschberg, f. 1, 1886. — Suquet L. *Dell'iodolo, suo impiego esterno, specialmente in oculistica.* Thèse de Paris, 1886. — Carreras-Aragó. *L' iodolo come succedaneo dell'iodoformio nelle affezioni oculari.* Revista de Ciencias Medicas de Barcelona, N.° 6, 1886, pag. 163. — Talenti. *Il jodolo nella terapia oculare.* Tesi di Torino, 1886. — Bono G. B. *Il jodolo nella cura e profilassi delle malattie veneree.* Gazz. delle Cliniche, N. 17, 21, 22, 1886. — Demme R. *L'iodolo come mezzo di medicatura antisettica.* Ber. des Jenner'schen Kinderspitals zu Bern. Anno XXIII., pag. 63, 1886. — Lublinski W. *Sull'iodolo. Cura della tubercolosi laringea.* Deut. med. Wochen., N.° 51, 1886. — Seifert O. *Sull' iodolo.* Münchener med. Wochens., N.° 4, 1887. — Stetter. *Sul valore terapeutico dell'iodolo nelle malattie dell'orecchio.* Archiv. f. Ohrenheilkunde, vol. 23, f. 4. — Sattler H. *Sul valore antisettico dell' iodoformio e dell'iodolo.* Fortschr. der Medic., 12, 1887. — Assaky G. *Dell'iodolo.* Archives roumaines de Médicine et de Chirurgie, Anno 1887-1888, pag. 177. — Martini V. *Sull'uso terapeutico dell'iodolo.* Gior. Internaz. delle Sc. Med., N. 8-11-12, 1887. — Schaeven W. *Sull'iodolo. Dissertazione.* Würzburg, 1887. — Burvenich E. *Dell'impiego dell'iodolo.* Annal. de la Soc. de Méd. de Gand, Aprile, 1887, p. 58. — Wolfenden, *L'iodolo, succedaneo dell'iodoformio.* Practitioner, Maggio, 1887, p. 336. — Stembo. *L'iodolo nella difteria.* Dalla Rif. Med., N.° 122, 1887. — Masucci P. *Studii comparativi sui diversi metodi di cura locale della tubercolosi laringea.* Riv. Cl. e Terap., Gennaio, 1888, p. 47. — Iacobi. *La cura della difterite.* Dalla Riforma Medica, N.° 164, 1888. — Di Mattei E. e Scala A. *Azione antisettica dell'iodoformio e dell'iodolo.* Bull. della R. Accademia Medica di Roma, Giugno, 1888, pag. 387. — Cervesato D. *Le applicazioni terapeutiche del jodolo nella medicina interna.* Lo Sperimentale, Settembre, 1888.

XXVIII.

PISCIDIA ERYTHRINA

del Dott. G. B. Colpi in Padova.

La piscidia erytrina L., conosciuta anche sotto il nome di Jamaica Dogwood, è un alberetto delle leguminose (Papilionacee Hedisareæ), che vegeta preferentemente nell'America meridionale, nelle Antille a Martinica e nella Giammaica. Di essa veniva usata come ipnotica la corteccia della radice dagli americani, allorquando Williams Hamilton, descrivendola ampiamente ebbe a diffonderne l'uso. La migliore qualità è quella che ci proviene dalla Giammaica, che deve sciegliersi di preferenza, mentre le altre specie, secondo Legoj, sono pressochè inattive.

Viene raccolta nell'aprile, allorquando l'albero fiorisce, si trova nel commercio in pezzi lunghi 10-12 cm. larghi 3-4, cm. spessi $^1/_2$ cm. con l'epidermide di un grigio-scuro o di un giallo-bruno, fittamente tempestato di bassi bernoccoli di colore più chiaro. La parte centrale della corteccia è più sbiadita e bagnata diviene azzurrastra, la parte più interna è fortemente fibrosa e molto oscura. Spezzata, dà un odore viroso, simile a quello dell'oppio, e masticata, dà un sapore fortemente acre e quasi urente.

Se generalmente concordano le osservazioni oggi ripetute intorno alle virtù ipnotiche e sedative di questa leguminosa, e tutto conferma ampiamente quanto ne scrisse Hamilton, non è ancora stabilito, come fa rilevare il Pellacani, a quali sostanze debba la droga queste sue proprietà, ormai entrate nello stabile dominio della terapeutica. Hart, al quale dobbiamo un' indagine chimica intorno ad essa ci presentò diverse sostanze quali componenti principali e più importanti: un olio essenziale, una resina bruna, acida, solubile nell'alcool, etere e cloroformio e una resina bianca, neutra, solubile negli stessi solventi, tracce di un alcaloide volatile, mà più specialmente un alcaloide che disse piscidina dalla formula $C^{29} H^{24} O^6$ e che per la quantità contenuta nella corteccia e pel rapporto quantitativo con gli altri componenti, ritenne come l'elemento fisiologico principale della corteccia di piscidia. Si è parlato anche di un glucoside contenuto in questa (Fronmüller). La piscidina cristallizza in prismi quadrangolari od esaedri, fonde a 192^0 c., è insolubile nell'acqua, poco solubile nell'alcool a freddo, solubilissima a caldo, solubilissima nella benzina, nel cloroformio, poco solubile nell'etere: il sol-

fato ed il cloridrato di piscidina, si presentano cristallizzati in piccoli prismi, sono solubilissimi nell'acqua, insolubili nell'alcool, di sapore leggermente amaro. Tuttavia, se teniamo pur conto dei rapporti quantitativi fra l'alcaloide e la droga da cui si ricava, del grado di attività di questa, (Pellacani) dobbiamo ritenere da esperienze comparative sull' uomo, che quello non abbia sicuramente parte significante nelle influenze ipnotiche della corteccia di piscidia, e ciò contrariamente alle previsioni di Hart, e di molti. Nè il glucoside, nè i resinoidi dimostrano per grado d'azione di rappresentare in modo esclusivo gli elementi attivi della piscidia, in cui perciò non abbiamo una sostanza chimica ben definita, di facile isolamento, di comodo impiego, che rappresenti in modo più semplice le sue preziose qualità terapeutiche.

Azione biologica. — La tintura e gli estratti di piscidia sono capaci di dare un'azione ipnotica preziosa, perchè non si accompagna ad azioni secondarie più o meno dannose. Le proprietà fisiologiche di questa sostanza infatti, secondo le comunicazioni di Ott, Landowscki, Seiffert, Berger, Fronmüller, e di altri, sono limitate perfettamente, così che non influenzano alcun altro apparato fisiologico, che non sia quello degli emisferi cerebrali, donde un sonno tranquillo perfettamente somigliante a sonno fisiologico, senza fenomeni consecutivi da nessun punto dell'organismo. Isacco Ott ha trovato che la piscidia spiega azione narcotica su tutti gli animali (rane, conigli, uomo), restringe la pupilla, e ad azione tossica, per l'asfissia, la dilata: favorisce la salivazione e la traspirazione cutanea, riduce la frequenza del polso ed aumenta la pressione arteriosa agendo sui centri vasomotori superiori: ad azione molto spinta abbassa la pressione arteriosa per debolezza cardiaca. Non agisce sulle terminazioni periferiche dei nervi di senso, e lascia integra l' eccitabilità dei nervi di moto; diminuisce il potere riflettore del midollo spinale, eccitando i centri moderatori del Setschenow, perchè l'effetto manca completamente recidendo il midollo nella sua porzione superiore, produce poi delle convulsioni tetanoidi, eccitando direttamente i centri spinali e non già paralizzando i centri di Setschenow, perchè si hanno anco a midollo reciso. L'esperienza di Naegle sugli animali e sull'uomo si accordano con quelle di Ott. Dalle esperienze di Legoy, essa poi risulterebbe più attiva negli animali a sangue freddo che in quelli a sangue caldo.

Il Pellacani, volendo studiare a quali sostanze debba la piscidia la sua utilità terapeutica, ha preparato l'alcaloide in parte col metodo tenuto da Hart, in parte colla precipitazione da liquido acido con acetato di piombo basico; ha ottenuto quindi con 2-5 cg. dell'alcaloide nelle rane, uno stato di vera narcosi con conservazione perfetta degli atti spinali in specie dei movimenti riflessi, che si protraeva per 2-3 giorni, dopo i quali manifestavasi gradatamente uno stato di ipereccitabilità spinale che finiva col tetano spontaneo, mentre la circolazione rimaneva normale. Nei mam-

miferi l'azione è più debole e nei conigli solo con cg. 10-15 si ha leggiera sonnolenza ed aumento dei riflessi. Il gatto è più sensibile, ma per aversi spiccata l'azione ipnotica, ci vogliono cg. 10-20 di piscidina per 1 Kg. di peso dell'animale. Negli animali giovani vide effetti completi preceduti da un periodo di ebbrezza, incoordinazione dei movimenti, diminuzione della sensibilità, sonno profondo. A dosi più alte fenomeni tossici diretti della eccitabilità del centro respiratorio, rallentamento progressivo della respirazione, fenomeni asfittici consecutivi. Sull'uomo sano però e in quello affetto da insonnia per malattie mentali, la piscidina non provocò il sonno.

Applicazioni terapeutiche. — La piscidia fu usata in Inghilterra da Hamilton, in forma di tintura: 1.° come anodino, specialmente nel mal di denti, giovandosene portando nel dente cariato della bambagia bagnata nella tintura; 2.° come ipnotico, per produrre un sonno profondo e lungo, senza cefalea od altri incomodi allo svegliarsi, tratto a queste applicazioni dall'aver osservato che essa agiva narcotizzando potentemente i pesci (donde il suo nome) per cui gli indigeni di Giammaica se ne giovavano alla pesca. I. Scott usò con successo la tintura di Hamilton nei sovreccitamenti nervosi, che s'incontrano in molte forme di follia, anche quando la morfina e gli altri alcaloidi dell'oppio erano venuti meno.

Lessona ha impiegato la tintura di piscidia, (5-10 gr.) in 68 puerpere addolorate la più parte da crampi uterini.

Ha ottenuto un effetto utile nel 71 % dei casi: i dolori si calmarono rapidamente e quasi ogni giorno (spec. con la dose di 10 gr.) la malata otteneva sonno e poteva riposare. I casi in cui la piscidia s'ebbe a mostrare efficace erano stati refrattari al laudano. Di rincontro nel 29 % delle malate, il risultato fu nullo: raramente poi in tutte le osservazioni, si ebbero a notare cefalea, nausea, ecc.

Oggi la piscidia può dirsi entrata definitivamente in terapeutica e riesce utilissima in molte affezioni nevralgiche, sciatica, tic doloroso, emicrania, ed anche angina pectoris. Come ipnotico ha risposto benissimo nelle malattie mentali e Pellacani, usandola a lungo con larghezza di dose in ammalati con vizii cardiaci, durante gli stessi accessi stenocardici, là dove, cioè, rimane controindicato il supremo ipnotico, il cloralio, non ebbe ad osservare nessuna influenza sullo stato della circolazione. Come antispasmodico è riuscita bene nella tosse da bronchiti croniche, tisi, ecc. nell'asma, nella tosse convulsiva, ecc. È stata usata con successo anco localmente come analgesico nelle scottature con vapori caldi e con acqua bollente (Sheppert).

Posologia e farmacopea. — Hamilton preparava la tintura di piscidia mettendo a macerare per 24 ore, 1 p. di corteccia di radice di piscidia, e 4 p. di alcool. Lessona usò questa tintura a 5-10 gr. al giorno. L'estratto liquido di piscidia, che ci viene dall' America, fu adoperato da

Fronmüller, come ipnotico, alla dose di 75 goccie. L'estratto alcoolico può darsi da 1 a 4 gr. e più nelle 24 ore.

BIBLIOGRAFIA. — Hamilton, *Pharmaceut. Journal and Transactions*, Agosto 1844. — Hart, *Detroit. Terap. Gazette*, 1883. — Idem, *Paris medical*. 30. Juin 1883. — Fronmüller, *Memorabilien* XXX, 5. VII, 1884. — Pellacani, *Annali di Chimica*, V. II, S. IV, 1885. — Lessona, *Giornale della R. Acc. di med. di Torino*, pag. 57, 1886. — Legoy, *Recherches sur les proprietés phisiologiques et therapeutiques du Piscidia Erythrina*, Thèse de Paris, 1884. — Chirone, *M. di Mat. Med. e di Terap.*

XXIX.

STROFANTO (STROPHANTHUS HISPIDUS).

Dott. P. E. Livierato, assistente alla Clinica Medica di Genova.

Questo nuovo rimedio cardiaco introdotto in terapia, appartiene al regno vegetale. Lo *Strofanto* è un arbusto sermentoso, che, dal punto di vista botanico, appartiene alla famiglia delle *Apocinee*. Si riscontra in tutte le regioni tropicali, ma particolarmente nelle regioni dell'Africa centrale, come pure a Java e a Sumatra.

Gli indigeni dell'Africa equatoriale adoperano i semi per avvelenare le loro freccie. Il suo nome proviene dalle parole greche στρόφος (nodo) e ἄνθος (fiore). Il dott. Ch. Livingstone portò dall'Africa un campione di questa pianta. Non si sa esattamente l'origine dello *Strofanto* ch'è in commercio; da alcuni si ritiene il *Kombè* mentre altri lo classificano nello *Strophanthus hispidus*. I semi sono bianchi ricoperti di piccoli peli come di seta; essi, in numero di 200 o 300, sono contenuti nel frutto il quale ha un pericarpo spugnoso. Il principio attivo dello *Strofanto* si trova nei semi, ma anche nella corteccia della pianta; esso contienesi tanto nella tintura dei semi, come nell'estratto alcoolico e secondo Mairet, Combemale e Grognier anche nell'estratto acquoso. Gallois e Hardij hanno estratto dai semi una sostanza a cui diedero il nome di *Strofantina*. Questa, ottenuta ultimamente pura, è un glucoside imperfettamente cristallizzato, inodoro, bianco, di reazione neutra o leggermente acida e di un sapore amaro percettibile ancora nella proporzione di 1: 300000; solubile nell'acqua, poco nell'alcool, insolubile nell'etere e nel cloroformio. L'analisi chimica le dà la formula $C^{20} H^{34} O^{10}$. Essa con acido solforico concentrato dà una colorazione verde vivo.

Sotto l'influenza degli acidi minerali e di un certo numero di acidi organici, anche a freddo, si decompone in *glucosio* e in un corpo, che ricevette il nome di *strofantidina*. Questa è contenuta nei semi nella proporzione di 5 a 10 p $^0/_0$. Le proprietà tossiche dello *Strofanto* vennero segnalate da Pélikan e confermate da Vulpian nel 1865. Essi in quest'epoca presentarono una memoria all'Accademia delle scienze sulla sua azione fisiologica.

La *Strofantina* paralizza il cuore per una azione diretta sul miocardio, secondo Polaillon e Carville, i quali ritengono che il sistema nervoso è relativamente rispettato dalla *strofantina*. Recentemente Gley e Lapicque hanno pubblicato delle esperienze, dalle quali emerge che forti dosi del farmaco, hanno un'azione spiccata sul sistema nervoso; tuttavia ricono-

scono che i fenomeni cardiaci, in seguito a intossicazione per *strofantina*, sono gli stessi nella rana, il cui sistema nervoso è intatto e in quella di cui il midollo ed il bulbo sono completamente distrutti. Resta però indecisa la quistione se la *strofantina* agisca sui gangli moderatori intracardiaci o sulla fibra del miocardio. Intanto la *strofantina* non agisce solo sul miocardio, ma su tutti i muscoli, e basta il semplice contatto della sostanza per distruggere la contrattilità del muscolo su cui si pone. Kazem-Bek dimostrò che non è esclusivo veleno muscolare, ma che agisce pure sulla terminazione dei vaghi nei gangli cardiaci e sui gangli stessi. La sua influenza sul sistema bulbomidollare fu osservata ancora da Langgaard per la debolezza generale, che invade dopo una dose alquanto forte. Egli la pone fra i veleni muscolari; in piccole dosi la contrattilità dei muscoli aumenta, in maggiori si produce una contrazione tetanica. Le esperienze di Polailon e Carville come pure quelle di Fraser hanno dimostrato che l'azione del farmaco è la stessa, tanto sulle rane come sopra gli altri animali e specialmente sui mammiferi.

Rummo e Ferrannini dimostrarono che la *strofantina* eleva la pressione sanguigna per eguale eccitazione del miocardio e dei centri nervosi vaso-costrittori del bulbo. Popper trovò che aumenta la pressione sanguigna, la quale attribuisce all'aumentato lavoro cardiaco e non a costrizione o dilatazione dei vasi, Paschkis e Zerner, nelle rane, osservarono un'azione analoga a quella della digitale. Essa eleva la pressione sanguigna e rallenta il polso. Nei cani iniezioni di 0,0005 di *strofantina* aumentavano temporaneamente la pressione sanguigna, dosi maggiori invece la abbassavano.

Le iniezioni di *strofantina* determinano negli animali prima dispnea, irregolarità del tipo respiratorio, poi debolezza muscolare; in seguito sopravvengono vomiti biliosi, irregolarità dell'attività cardiaca, che prima si accelera e poi si rallenta per riaccelerarsi poco prima della morte.

Secondo le esperienze di Lépine la tintura dello *strofanto*, introdotta a forti dosi nella circolazione dei mammiferi, produce l'arresto del cuore in diastole, preceduto da aumento della pressione; dosi deboli non modificano sensibilmente la pressione intrarteriosa. Bahadhurji nel laboratorio di Langgaard sperimentando sulla rana, con l'estratto dei semi notò diminuzione del volume del cuore e arresto del cuore stesso in sistole. Lo stesso osservarono nel cane i Mairet, Combemale e Grognier. L'azione dello *strofanto* sul sistema nervoso è incontestabile, secondo Lépine ed altri che videro insorgere delle convulsioni negli animali in cui fu somministrato il farmaco.

Il primo che usò in terapia lo *strofanto* fu Fraser di Edimburgo, che lo pose nella serie dei rimedi cardiaci. Egli crede lo *strofanto* superiore alla *digitale* , primo, perchè agisce più rapidamenie e in modo più durevole, secondo perchè non ha potere cumulativo, terzo perchè

non porta disturbi gastrici che raramente, e quarto infine, perchè lo *strofanto* non provoca la costrizione vasomotrice ch' è dannosa al cuore, aumentando le resistenze e conseguentemente lo sforzo, che deve sviluppare il miocardio ad ogni sistole. In seguito alla comunicazione di Fraser, lo *strofanto* venne usato da molti medici in diverse malattie, specialmente nelle affezioni del cuore, dei vasi, dei reni, nonchè nella clorosi, nell'anemia, nelle malattie infettive e in tutti quei casi infine in cui vi ha indebolimento dell'azione cardiaca. Quinlan di Dublino somministrò il rimedio con vantaggio in diversi casi, in cui potè constatare la rapidità della sua azione (dopo 15'); Bowditch, Drasche, Pins, ottennero dei risultati uguali a quelli di Fraser. Essi insistono sul fatto che lo *strofanto* agisce sul cuore senza influenzare direttamente i vasi. Questo fatto venne rilevato pure da Langgaard, il quale dice che lo *strofanto* non ha influenza sui vasi, perciò la sua somministrazione è indicata appunto in quei casi di cardiopatie, in cui l'aumento dell'ostacolo della circolazione, anche minimo, è dannoso.

Drasche afferma che nei cardiopatici l'effetto diuretico è più notevole che negli altri malati, egli però crede una esagerazione l'ammettere lo *strofanto* superiore alla *digitale;* sarebbe invece di tutti i suoi succedanei, il più perfetto ed il più efficace. Zerner e Loew avendo fatto delle osservazioni nella clinica di Bamberger, conclusero favorevolmente all'impiego dello *strofanto.* Esso agisce nelle malattie cardiache stimolando le contrazioni del cuore; sarà invece inefficace nella degenerazione grassa, quando la contrattilità del miocardio è minima.

Haas ritiene che la sua azione sul cuore dipende da una paralisi del sistema vasale, in seguito alla quale diminuiscono le resistenze. Fraser trova una differenza fondamentale tra la *strofanto* e la *digitale,* che è questa: cioè mentre la digitale restringe i vasi, lo *strofanto* invece non agisce in tal guisa.

Le osservazioni da me fatte con la tintura di strofanto (di Fraser) sopra cardiopatici, mediante l'idropletismografo di Mosso, dimostrano che essa non ha azione rilevante sui vasi periferici e se esercita qualche influenza sarà piuttosto quella di restringerli.

Rummo e Ferrannini trovarono la tintura di strofanto come la strofantina capace ad elevare il lavoro muscolare, diminuendo in modico grado la frequenza dei battiti cardiaci, non solo nei cardiopatici ma anche in individui a cuor sano. Essi dopo l'iniezione di strofantina videro degli innalzamenti di temperatura fugaci, in individui apiretici.

Eniel Pins nei sani, da 15-20 gocce di tintura, vide passaggiero calore, sudore e rallentamento del polso. La usò in cardiopatici e nefritici con buon esito. Io usai la tintura di strofanto (di Fraser) in molti cardiopatici nella clinica del prof. Maragliano e constatai, che essa eleva costantemente la pressione sanguigna, regolarizza qualche volta il polso,

raccorcia i diametri, anormalmente allungati, dell'area di ottusità cardiaca, corrispondentemente alla elevata pressione sanguigna; aumenta notevolmente la diuresi, e ciò anche in individui non cardiopatici.

Snyres ammette che lo *strofanto* ha una azione diretta sui fasci muscolari del cuore, non possiede proprietà accumulativa, aumenta la pressione sanguigna, regolarizza il ritmo del cuore e aumenta notevolmente la diuresi. La sua azione rare volte fallisce.

Mairet e Combemal trovarono l'azione diuretica dello *strofanto* breve e passaggiera; essi credono che tale azione non dipenda dall'influenza del farmaco sul cuore, ma da un'irritazione sui reni, per cui non deve esser somministrato in casi di nefrite acuta. Hochhaus vide degli effetti sfavorevoli dalla somministrazione della tintura di strofanto in individui affetti di nefrite acuta. Koralewski osservò l'aumento della diuresi, Paschki e Zerner videro aumentata la diuresi anche nei sani. Rummo e Ferrannini, considerano il farmaco come diuretico indiretto, avendo osservato sempre l'aumento della diuresi, proporzionato all'aumento dell'effetto utile sul miocardio. Ciò concorda colle mie osservazioni, in cui vidi sempre la aumentata diuresi collegata coll'aumento della pressione intraarteriosa. Tutti gli autori, quanti sperimentarono col farmaco, concordano nel negargli qualsiasi azione cumulativa.

Allo *strofanto*, oltre all'azione sul cuore, si attribuisce un'azione antipiretica, rilevata prima da Fraser e Bowditsch e confermata dalle osservazioni di Drasche; Pins, Zerner e Loen la negano, Rovighi d'altra parte riferisce dei casi, in cui potè constatare l'azione antipiretica del farmaco, cosa che non osservò mai Martini.

Noi nella clinica del prof. Maragliano usammo la tintura di strofanto in molti ammalati febbricitanti, affetti di varie malattie, in cui si misurava la temperatura tutte le ore, ma non potemmo mai osservare influenza alcuna sulla temperatura nemmeno da dosi generose. Rummo e Ferrannini all'incontro in individui apiretici completamente, constatarono degli innalzamenti fugaci di temperatura in seguito alla somministrazione della tintura di *strofanto* o della *strofantina*.

Ora volendo riassumere brevemente i risultati delle osservazioni dei varî autori, sull'azione dello *strofanto*, dobbiamo ammettere, che esso rinforza l'azione cardiaca, aumentando la pressione sanguigna, rallentando e regolarizzando il polso e aumentando conseguentemente la diuresi. La sua azione sulla circolazione comincia già da 15 a 20 minuti dopo la sua somministrazione. La tintura dello strofanto provoca qualche volta diarrea.

L'azione dello *strofanto* è reputata dalla maggioranza degli autori come inferiore a quella della *digitale*, e da qualcuno anche a quella della *caffeina*. Hochhaus considera l'azione dello *strofanto* nella dispnea, superiore a quella della digitale.

Bozzolo, quantunque abbia trovato lo *strofanto* utile nelle cardiopatie,

lo crede inferiore alla *digitale*. Rovighi pure lo stima inferiore alla *digitale* e alla *caffeina*. Oliver lo trovò un potente tonico del cuore. Rummo e Rubino notarono dei buoni effetti dalla somministrazione del farmaco, e lo reputano superiore alla *digitale*. Fraenkel osservò aumento notevole della diuresi, rinforzamento del polso, aumento della pressione sanguigna; in seguito all'aumentata diuresi vide scomparire la dispnea e gli edemi; lo considera però inferiore alla *digitale*. Guttmann lo crede un buon mezzo diuretico; questa sua proprietà però dipende dall'azione sul cuore su cui agisce, non però quanto la *digitale*. Langaard dice che lo *strofanto* ha poca influenza sulla frequenza del polso e sulla pressione sanguigna.

Come dissi fu usato lo *strofanto* in varie malattie, e specialmente in tutte quelle, che sono accompagnate da debolezza cardiaca. I risultati sono varî, ma per lo più favorevoli. Hochhaus, Eichhorst videro dei risultati favorevoli dallo *strofanto* come rimedio cardiaco. Haas lo considera come calmante cardiaco. Furbringer dice, che quanto più recente è il vizio cardiaco e l'idrope, tanto più sicura è l'azione dello *strofanto*. Langaard in un cardiopatico osservò un effetto ipnotico, che attribuisce ad un' azione diretta sul cervello. Has, Gratz lo usarono con vantaggio in casi di enfisema polmonare nei vecchi, e nella debolezza cardiaca. Poulet somministrò il farmaco in 3 casi di tifo, e vide non solo l'abbassarsi notevolmente della temperatura, ma anche l'abortire del processo morboso! (trattavasi eventualmente di forme abortive di tifo?).

La forma sotto cui viene usato lo *strofanto* in terapia è la tintura alcoolica dei semi contusi e sgrassati (5: 100). Si somministra alla dose di 5 a 10 gocce due o tre volte nella giornata. Fraser spinse la dose giornaliera fino a 30 e 40 gocce. La *strofantina* si somministrò in soluzione, alla dose di grm. 0,002 fino a grm. 0,004 nella giornata, per via dello stomaco. Fu tentata pure la somministrazione per via ipodermica ma si dovette abbandonare questa via per gli accidenti locali che ne derivano.

Rothziegel e Koralewski usarono la *strofantina* in soluzione (strofantina 0,003-0,005, acqua di lauroceraso 10,0) a 10-20 gocce, oppure in capsule di 3 decimilligrammi, oppure ancora per iniezione sottocutanea 0,01: 10,0) $^1/_2$ siringa per dose. Essi credono però che la *strofantina* agisca meno della tintura di *strofanto*.

Come controindicazioni all'uso dello *strofanto* vennero segnalate le iperemie attive e le emorragie interne.

Bibliografia. — *Exploration du Zambese et de ses affluents, et la découverte des Chirona et Myassa*, 1858-64, Paris, 1868. — Mairet, Combemale, Grognier, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1887, p. 588. — Gallois e Hardij, *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1887, Bd. 25. — Polaillon e Carville, Gley e Lapicque, *Semaine Médic.* 1887, p. 169. — Kazem-Beck, *Riforma Med.*, 28 nov. 1887. — Langgaard, *Thérap. Mon. Hef*, 1-5, 1887. — Lépine, Bahadhurji, *Sémaine méd.*, N.° 7, Février, 1887. —

Fraser, *The actions and uses of Digitali, and its substitutes with special reference of Strophanthus*, The Brit. med. Journ. 1885. — Quinlan, *Ther. Mon. Hef.* October, 1887. — Drasche, *Ueber di Wirkung des Stroph. hisp. auf des Herz.* Soc. de Méd. de Wien. 1887, *Rèvue des Scien. Méd.* N.° 60, 1887. — Zerner e Loew, *Wien. Med. Wochensch.* 36-40, 1887. — Rovighi, Bozzolo, *Rif. Med.* 10 agosto, 1887. — Rummo e Ferrannini, *Rif. Med.* luglio, 1887 e seg. — Fränkel. *Ther. Mon.. Hef.*, feb. 1888, — Guttmann, ivi. — Langgaard, ivi. — Haas, ivi. — Furbringer, ivi. — Suyres. *Société médico-chirurg. zu Lüttic,* Ther. Mon. Hef. feb. 1888. — Rovighi, *Rif. Med.*, ottob. 1887. — Martini, *Med. contemp.* N.° 3|, |1888. — Rothziegel e Koralewski, *Wien. Med.* Bl. XI, 16-23, 1888. — Livierato P. E. *Sull' azione terap. dello Strof.* Riv. Klin. Arch. Ital. di Klin Med. 1888. — Popper I., *Ueber die physiol. Wirkung des Strophantin.* Cent. Bl. d. Med. Wissensch. XXVI, 22. 1888. — Poulet V., *Strophanthus,* Bull. gén. de Ther. XIV, 8, fev. 1888. — Paschkis H. e Zerner Th., *Zur Kenntuiss der strophantinwirkung.* — Catillon, *Étude pharm. du stroph.*, Bull. et mém. de la Soc. de Thèr. XVIII, 23, p. 217, 1887. — Blondel, *Sur les graines du stroph. du commerce*, ivi. — Mairet A. e Combemale F., *Du strof. hisp.*, ou *Inée*, Gaz. hébd. XXXIV, 49, 1887. — Eichhorst H. *Ueber modern. Herzmittel,* Corr. Bl. f. Schweis Aerzte XVIII, 2, 1888. — Fraser R., *Note on the chemistry of Stroph.* Brit. med. Journ. July, 23, 1887. — Pins E., *Ther. Mon. Hef.* I, 6 e 7, 1887. — Drasche, *Wien. Med.* Vol. X, 18-30, 1887. — Hans Grätz, *Münch. med. Wochensch,* XXXV, 8, 1888. — Fränkel A., *Deutsch med. Wochensch.*, XIV, 8, 9, 1888. — Quinlan, *Brit. med. Journ.*, Aug. 27, p. 451, 1887. — Langgaard, *Ther. Mon. Hef.*, I, 8. 1887. — Hochhaus H., *Deut. med. Wochensch.*, XIII, 42, 1887. — Haas H., *Prag. Med. Wochensch.*, XII, 44, 1887. — Catillon, *Journal de Pharm. et de Chem.*, XVII, 1888. — Idem, *Bull. gén. de Therap.*, Mars, 1888. — Bardet et Adrian, *Bull. gén. de Ther.*, Genn., 1888. — Loebisch W., *Die neuren Arzneimittel*, 1888. — Hanausck T. F., *Ueber die Strophanthussamen, Pharmaceut.*, Post., 1887, 18.

XXX.

SOLFATO DI SPARTEINA

del dottor P. E. Livierato. Assistente alla Clinica Medica di Genova.

Il *solfato di sparteina* è il sale dell'alcaloide *sparteina* ($C^{30} H^{26} Az_2$), estratto da Stenhouse nel 1851, dalla pianta *Spartium scoparium* (*genista scoparia*), appartenente alla famiglia delle *Papilionacee*. Questa pianta si riscontra in Europa, nelle regioni temperate e nelle contrade mediterranee dell'Asia e dell'Africa. Essa è un arboscello di uno a due metri di altezza, a foglie esterne. I suoi fiori sono di un bel color giallo, riuniti sopra un'asse comune, formante una specie di grappolo. Il suo frutto è un bacello vellutato ai bordi, e rinchiude un piccolo numero di grani.

L'uso dello *spartium scoparium* in medicina rimonta probabilmente fino all'epoca di Ippocrate che, pare, lo preconizzò contro la disenteria, sotto il nome di μέλαινα ῥίζα (scorza nera).

Dioscoride e Plinio lo prescrivevano contro la scrofola e l'idropisia, Cardan, Cullen, Pearson, Pereira, ordinavano la decozione dei fiori e delle foglie contro le idropisie e albuminurie. Christison e Bright usavano le sommità fiorite in infuso, alla dose di 60 grm. La farmacopea di Londra, raccomandava come purgativa, depurativa e idragoga, una preparazione detta *decozione composta*, in cui entravano i fiori di *genista*.

Le proprietà evacuanti, purgative e emeto-catartiche, a seconda delle parti impiegate, fecero paragonare la *genista* alle foglie di *senna*.

Nel 1824 Cadet ebbe l'idea di estrarre i principî attivi della *genista*, ma non ottenne che un olio etereo ed una sostanza colorante, gialla, probabilmente la *scoparina*. Stenhouse 1851, isolò la *sparteina* e la *scoparina*, sostanza colorante gialla, cristallizzabile.

Per la preparazione della *sparteina* Stenhouse e Mills usarono due procedimenti alquanto diversi. Il primo faceva una decozione di *spart. scopar.*, il residuo lo trattava con acqua bollente acidificata con acido idroclorico, poi distillava il liquido concentrato in presenza di eccesso di carbonato di soda. Rettificava in seguito l'olio alcalino, così ottenuto, dopo averlo saturato di sale marino. Mills modificò alquanto questo procedimento, trattando la pianta con acqua bollente addizionata di acido solforico, concentrando la soluzione, aggiungendo al residuo carbonato di soda e dopo distillandolo. Il prodotto della distillazione, saturato di acido idroclorico ed evaporato a bagno maria, si distillava di nuovo con pezzi di potassa caustica ed un poco d'acqua. Si liberava prima del-

l'ammoniaca, poi la *sparteina* passava sotto forma di un liquido denso, colorato, il quale, in seguito, si disidratava col sodio e si rettificava con una corrente di idrogeno.

Col procedimento di M. Wurtz, ancora più semplice e rapido, si può ottenere immediatamente il *solfato di sparteina*. Egli dissecca e polverizza le foglie, poi le tratta con alcool a 60°; il liquido alcoolico filtrato si distilla e si riprende il residuo con una soluzione allungata di acido solforico. La soluzione di *solfato di sparteina* impuro, così ottenuto, è decomposto dal carbonato di potassa, poi agitato con cloroformio, il quale s'impossessa dell'alcaloide; il cloroformio viene di nuovo agitato con acido solforico allungato, e il liquido acido che ne deriva, concentrato al coperto dall'aria e dalla luce, dà cristalli di *solfato di sparteina* puro.

La *sparteina* è un alcaloide liquido, oleoso, incolore, quando è pura, volatile, più densa dell'acqua, di sapore amaro, bolle a 287°, il suo odore, ricorda quello dell'anilina; a contatto dell'aria s'inspessisce e si abbrunisce; è pochissimo solubile nell'acqua, solubile invece nel cloroformio, alcool e etere. Il cloruro di sodio la precipita dalle sue soluzioni. La *sparteina* offre tutte le reazioni degli alcaloidi.

Il *solfato di sparteina* si presenta sotto forma di cristalli romboedrici grossi, di color verde pallido, trasparenti.

I primi a sperimentare l' azione della *sparteina*, dopo la sua scoperta da Stenhouse, furono Mills Mitschell e Schroff, i quali studiarono la sua azione sopra animali, limitandosi soltanto a ricercare gli effetti tossici del farmaco. Fick, nel 1873, dimostrò che la *sparteina* non ha azione locale sugli elementi anatomici. Dalle sue esperienze, sugli animali, concluse che agisce sul sistema nervoso centrale, come la *cicutina*, abolendo l' eccitabilità riflessa, dopo averla esagerata, e sui nervi motori periferici, togliendo loro la eccitabilità motrice. Egli trovò, certo per le grandi dosi, la sua azione uguale a quella della *coniina* e *nicotina*. Rymon, nel laboratorio di Vulpian, studiò l'azione fisiologica della *sparteina* e del suo *solfato*, e riconobbe la sua azione sui centri nervosi, togliente loro l'eccitabilità riflessa. Non ammette l'opinione di Fick, riguardo ai nervi periferici, perchè trovò la loro eccitabilità motrice conservata, sia durante la vita, sia dopo la morte. Egli descrisse esattamente i fenomeni di avvelenamento, che divise in periodo di *eccitamento* e periodo di *collasso;* Laborde nella sua comunicazione, fatta alla Società di Biologia, il 21 novembre 1885, mise in evidenza la sua influenza sulla funzione cardiaca. Voigt osservò un' azione narcotica a forma di quiete (Beruhigung) e sonnellino. Gluziniski trovò che la sua azione principale è l' aumento della pressione sanguigna e il rallentamento del cuore. Negli animali a sangue freddo agisce con maggior violenza. Nei mammiferi la sua azione si divide in 3 stadî. In taluni casi il cuore è accelerato, e ciò egli spiega con l' esistenza di qualche ano-

malia o modificazione patologica dell'eccitabilità del vago e del muscolo cardiaco. I riflessi prima accentuati, poi diminuiti. La morte avviene per asfissia, per azione non solo sul midollo, ma anche sui muscoli della respirazione. Il dott. Traversa nella clinica del prof. Cantani, studiando l'azione fisiologica e terapeutica del *solfato di sparteina*, osservò che sotto la sua azione il polso diminuisce di frequenza, diventa celere e la pressione arteriosa aumenta. Negli animali, sotto l'azione del farmaco, le sistoli acquistano un'energia e un'ampiezza maggiore e la diastole diventa progressivamente più lunga, per cui il rallentamento dei battiti cardiaci si fa molto rilevante. Rummo e Ferrannini, nel 1888, osservarono negli animali eterotermi, per le piccole dosi di *sparteina*, due periodi d'azione, uno *terapico*, lungo, nel quale progressivamente la frequenza dei battiti cardiaci diminuisce notevolmente, l'ampiezza e la fase sistolica aumentano notevolmente, senza aritmia e intermittenza alcuna; un secondo periodo *tossico*, in cui con aritmie irregolari o senza alcuna aritmia, la frequenza e sopratutto l'ampiezza venne lentamente e gradatamente diminuendo fino all'arresto del cuore. Per le medie e massime dosi, il tipo d'azione resta lo stesso, però i due periodi si segnano più rapidamente. Negli animali omiotermi, in un periodo, la pressione endovasale si eleva ben poco, la frequenza diminuisce notevolmente. In un secondo periodo la pressione s'abbassa e, permanendo la notevole diminuzione di frequenza, si pronunziano aritmie irregolari, che spariscono dopo la sezione dei vago-simpatici e si riproducono con l'identico tipo, in seguito alla stimolazione dei rispettivi monconi periferici.

Schroff, Mittschel, Fronmüller, somministrando il farmaco a uomini, riscontrarono una spiccata azione diuretica. Voigt, da dosi uniche di grm. 0,001, 0,004, vide raramente insorgere vertigine, cefalea, cardiopalmo e nausea; questi disturbi furono assai insignificanti e rapidamente sparirono.

Hans Léo, sperimentando sull'uomo sano (sul dottor Birnbaum), osservò un aumento della quantità delle urine; sul polso nessuna influenza, come pure sulla pressione, dalla dose di gr. 0,6. Grunmach osservò la celerità del polso e l'aumento della pressione sanguigna. Traversa trovò che nell'uomo con apparato cardio-vascolare fisiologico, una dose di gram. 0,07 diminuisce la frequenza del polso, che diventa celere; la pressione intraarteriosa aumenta.

Il *solfato di sparteina* fu somministrato in varie malattie cardiache da molti autori. Germain dalle sue osservazioni crede di poter ricavare tre azioni caratteristiche e costanti: rafforzamento dell'attività cardiaca, regolarizzazione del leso ritmo cardiaco ed aumento delle pulsazioni. Quest'azione principia dopo un'ora e più e persiste due o tre giorni dopo la sospensione della somministrazione del farmaco. L'A. nelle malattie cardiache somministrò fino a 10 centigr.. Léo nelle sue

osservazioni, tanto sopra sani che sopra ammalati, non ha visto nessuna influenza della *sparteina* sulla celerità del polso, e in genere sull'azione cardiaca, e ciò dimostra, secondo lui, la spiccata differenza dalla *digitale.* L'azione diuretica, dice, si può ammettere dovuta ad una influenza sugli epitelî renali; questa capacità fu rilevata prima da Nussbaum e ultimamente da Y. Munk.

Oltre a ciò egli dice che le osservazioni non dimostrano un'azione sul cuore. Certi malati subbiettivamente, dopo somministrazione del rimedio, si trovano meglio dall'oppressione, dal cardiopalmo e dagli accessi stenocardici. Ma se questo sia dovuto ad un sollevamento dell'attività cardiaca (Sée) o ad un'azione narcotica, non si può decidere. In pochi casi vide diminuire l'aritmia del cuore. Non osservò fenomeni di avvelenamento. In molti casi, vide scomparire o diminuire dolori, accessi stenocardici o asmatici. Le indicazioni, ch' egli pone alla sua somministrazione, sono le malattie cardiache nello stato di lesa compensanzione, per aumentare la diuresi ed i fenomeni stenocardici, asma bronchiale e nervoso. Le dosi da lui usate furono grm. 0,10 — 2,0 (!). Voigt usò il *solfato di sparteina*, nella Clinica del prof. Nothnagel, in molte malattie cardiache ed altre, che presentano una difettosa attività del cuore. Dalle sue osservazioni, concluse che può sostituire la digitale, credendola praticamente superiore alla *caffeina, adonis vernalis* e *convallamarina.* La diuresi, nei casi da lui osservati, venne spesso aumentata, corrispondentemente al rafforzamento dell'azione cardiaca. Egli la usò a milligrammi. Gluzinski dice che il valore terapeutico si fonda sulla rapidità con cui agisce; in alcuni casi il miglioramento del polso era sensibile dopo un'ora, come pure i fenomeni subbiettivi attenuati. La *sparteina*, dice, non ha un'azione potente come la digitale, ma può riuscire utile nei casi in cui non è permesso attendere gli effetti troppo lenti della *digitale*, sicchè la si può adoperare come coadiuvante di questa, e altresì nelle circostanze che controindicano l'uso della *digitale*. Légris, in un lavoro assai esteso, espone molte osservazioni sull'azione del rimedio nelle diverse lesioni cardiache, e conclude che la *sparteina* aumenta l'energia del cuore regolarizzando il ritmo turbato. Le dosi da lui usate nella giornata variano da grm. 0,05-0,25. Come indicazioni terapeutiche stabilisce le seguenti: debolezza del miocardio, sia da alterazioni del tessuto, sia da vizî valvolari, cardiopatie con idropisie e le dispnee cardiache. Gli effetti della *sparteina* si presentano rapidamente, nessuna controindicazione conosce alla somministrazione del farmaco. A dosi moderate non reca alcun inconveniente.

Dalle osservazioni da me fatte sopra varî ammalati nella clinica del prof. Maragliano, emerge: che il polso diventa più regolare, dietro l'uso del *solfato di sparteina* e non subisce modificazioni costanti riguardo alla sua frequenza, essa ora aumenta, ed ora diminuisce, specialmente a

seconda che prima era raro o frequente; la pressione sanguigna aumenta da 15-25 m. m.; la quantità di urina aumenta da 100-1700 c. c. nelle 24 ore. Quest' azione diuretica dipende dall' azione che sviluppa sul sistema circolatorio, è più spiccata nei cardiopatici e persiste nei 2-3-4 giorni successivi alla sua somministrazione. La *sparteina*, corrispondentemente all'azione che sviluppa, ristringe i diametri dell'area dell'ottusità cardiaca. Io vidi ancora, che, ordinariamente, una dose, anche maggiore, resta inefficace, quando un'altra precedente, anche minore, abbia sviluppato la massima azione, a cui il cuore potè rispondere. Calma l'affanno che, spesso, accusano i cardiopatici.

Eichhorst dice, che dopo la *digitale* e lo *strofanto*, viene la *sparteina*, che mostra un'azione speciale contro gli ascessi asmatici dei cardiopatici. Pawinski ebbe dei buoni resultati dall'uso della *sparteina*, la maggiore tensione arteriosa l' ascrive all' eccitamento del centro vasomotore del midollo.

Le dosi usate furono varie e mentre vediamo Sée, Laborde, Legris, che primi la usarono diffusamente, di dare delle dosi di 5-25-60, centigrm. nella giornata, in Germania invece si somministrava a milligrammi. Da quello che osservai, anche le piccole dosi danno effetti più o meno marcati, a seconda del caso; ad ogni modo la dose più esatta è quella di 5-20-30 centigrm. nella giornata. Il *solfato di sparteina* si può usare in soluzione acquosa, o in pillole. Nella clinica di Genova usiamo pillole da 5 centigrm. l' una da somministrare 1-2-6, ogni due ore una, a secondo i casi e gli effetti ottenuti dalle prime dosi; ordinariamente bastano 3-4 al giorno (grm. 0,15-0,20).

L'uso della *sparteina* può essere continuato a lungo senza tema di inconvenienti. Da nessuno fu osservata azione accumulativa, ripetendo la dose giornalmente però, in molti casi si osserva che l'azione si somma a vantaggio dello scopo curativo.

Bibliografia. — Mead e Gullen, *Berl. Kl. Wochensch.* N.° 5, 1857. — Stenhouse, *Annalen der Chemie und Pharm.*, 1863. — Fick. *Arch. f. exper. Path. und Pharm.*, I, 5, 397, 1873. — Rymon, *Études experiment. sur l'action physiol. de la sparteine*, Paris, 1880. — Voigt, *Wiener med. Blätter*, 1886, 25-27. — Gluzinski, *Riforma med.*, 5 Marzo, 1887. — Idem, *Ueber die physiol. u. klin. Wirck. des schwefels. Spart.*, Deutsch. Archiv, für Klin. Med., 1889, Vol. 44, Parte 2 e 3. — Schroff, Mitschel, Fronmüller, *Memorial*, 12, 1878. — Haus Léo, *Ueber die Therap. Anwend. des Spart.*, *Sulph.* Zeitschrift f. Klin. Med. 1887. — Grunmach, *Wirchow's*, Arch. Vol. 101. — Traversa, Morgagni, 8-11-12, 1886. — Legris, *Du Sulf. de Sparteine comme médicament cardiaque*, Paris, 1886. — Sée, *Comptes rendus*, Vol. CL, 1885. — Garaud, *Thèse de Lion*, 1886. — Mills, *Du sulf. de Spart.*, Paris, 1886. — Laborde e Légris, *Arch. de Physiol.*, 1886. — Livierato, *Contributo all'azione terap. del solf. di Spart.*, Rifor. Med., 1887. — Rummo e Ferrannini, *Rifor. Med.*, 1888, Luglio e Agosto. — Prior, *Berl. Klin. Wochensc.* XXIV, 36, 1887. — Maslowski, *Russk. Med.*, N.° 11 e 13, 1887. — Eichhorst, *Corr. Bl. f. Schweiz. Aerzte.* XVIII, 2, 1883. — Pawinski. Gaz. Lekarska, VIII, 1-3, 1888.

XXXI.

ACETILFENILIDRAZINA, FENACETIDRAZINA O PIRODINA

$C_6 H_5 . N\text{-}H\, N\, H.\, C_2 H_3 O$

pel professore P. Albertoni in Bologna e del prof. E. Maragliano in Genova.

Notizie farmacologiche ed azione biologica. — Sotto il nome improprio di *pirodina* si introduce ora in terapeutica *l'acetilfenilidrazina:*

$$\underset{\text{fenilidrazina}}{C_6 H_5 NH\text{-}NH_2} \qquad \underset{\text{acetilfenilidrazina}}{C_6 H_5 . NH\text{-}NH.\, C_2 H_3 O}$$

Le formole seguenti mostrano i rapporti della sostanza coll'antifebbrina e colla fenacetina:

$$\underset{\text{antifebrina}}{C_6 H_5 N \genfrac{}{}{0pt}{}{H}{C_2} H_3 O} \qquad \underset{\text{fenacetina}}{C_6 H_4 O C_2 H_5 N \genfrac{}{}{0pt}{}{H}{C_2} H_3 O}$$

$$\underset{\text{acetilfenilidrazina}}{C_6 H_5 NH - N \genfrac{}{}{0pt}{}{H}{C_2} H_3 O}$$

Si prepara facendo bollire 1 molecola di anidride acetica con 2 molecole di fenilidrazina, oppure facendo bollire a lungo la fenilidrazina con acido acetico glaciale. È una polvere bianca, cristallina, difficilmente solubile nell'acqua fredda. Fonde a 128,05. Distilla a temperatura elevata scomponendosi, riduce il liquido di Fehling, cogli acidi concentrati si scompone in acido acetico e fenilidrazina.

Dreschfeld di Mancester esperimentò la pirodina in vista delle sue affinità chimiche coll'antifebbrina e la fenacetina. La pirodina di Dreschfeld non era semplice acetilfenilidrazina, ma, invece, una miscela di sostanze il cui principio attivo è l' acetilfenilidrazina.

Hoppe-Seylerj ha studiato nel 1885 gli effetti della fenilidrazina negli animali. Tanto la fenilidrazina pura, che il suo cloridrato uccidono i conigli con fenomeni di decomposizione del sangue, colorazione bruna dell'emo-globulina e consecutiva ematuria. Bastano cinque centigrammi di cloridrato di fenilidrazina per iniezione sottocutanea e cinquanta centigrammi per bocca per uccidire un coniglio.

Anche l'acetilfenilidrazina pura e la pirodina agiscono sul sangue ed a certe dosi, non molto elevate, sono veleni ematici e rendono la materia colorante del sangue inetta ai suoi uffici di fissare e cedere l'ossigeno. Lemoine ha veduto che 25 centgr. nell'uomo, dati in una sola volta, producono cianosi generale, raffreddamento delle estremità, dimi-

nuzione della temperatura a + 35,° forte sudore, acceleramento poi quasi totale scomparsa del polso e della respirazione, finalmente collasso.

È assai dubbio che questa sostanza possa conservarsi in terapeutica e sarebbe meglio abbandonarla (Albertoni).

Le ricerche fatte nella clinica medica di Genova hanno dimostrato che il sangue degli individui sottoposti all'uso della pirodina, presenta marcate note degenerative e che diminuiscono progressivamente i globuli rossi contenuti nel sangue.

Questa azione tossica sul sangue, quando specialmente si ecceda nella dose o si ripetano le dosi troppo frequentemente, dà luogo alla comparsa di una tinta subitterica e ad ingrossamento del fegato e della milza.

La speciale proprietà del farmaco poi di diminuire notevolmente la capacità respiratoria del sangue, fa sì ch'esso riesca un'antipiretico potente.

Questa sua azione antipiretica si esplica rapidamente dopo la prima mezz'ora e come risulta dalle ricerche in proposito fatte da Dreschfeld e da quelle eseguite nella Clinica Medica di Genova, raggiunge il suo maximum in capo a due ore.

Le temperature più elevate possono essere condotte all'apiressia e si hanno così abbassamenti, che talora toccano 4 e più gradi centigradi. La durata dell'azione antipiretica può essere di molte ore, perfino di 18 e di 24.

È però vario il suo modo di agire sulle temperature febbrili da individuo ad individuo: la sua maggiore energia si esercita sopra i soggetti più deboli e con profonde alterazioni della nutrizione.

Gli individui in buone condizioni generali, non per anco esauriti da lunghe malattie, ne risentono gli effetti antipiretici in modo assai meno rimarchevole.

Lo sfebbramento ha luogo con forte sudore, senza che, però, si abbiano fenomeni di collasso.

Dreschfeld assicura che la sua azione antipiretica è maggiore di quella della antipirina, della fenacetina e della antifebbrina.

Gli studî fatti in proposito nella Clinica Medica di Genova non confermano, però, queste assicurazioni del patologo di Manchester. La potenza della sua azione sta in misura degli effetti tossici che sviluppa, di guisachè nei soggetti molto resistenti e robusti, la sua efficacia antipiretica non si mostra maggiore degli altri antipiretici summentovati, ma invece si mostra minore.

Sul cuore l'acetilfenildrazina non esercita azione nociva apprezzabile. Dalle ricerche di Wild risulta che il rimedio non ha effetto alcuno sui muscoli volontarî e ne ha pochissimo sul cuore di rana isolato.

L'osservazione clinica, poi, dimostra che negli infermi il rimedio non esercita sul cuore alcuna nociva influenza: anzi in essi collo abbassarsi delle temperatura, diminuisce pure la frequenza del polso e del respirio.

Wild dalle sue ricerche sperimentali ha dedotto che questa sostanza ha un'azione paralizzante sul sistema nervoso centrale e le osservazioni fatte nella Clinica Medica di Genova, dimostrarono che gli infermi in seguito all'uso di essa avvertono un'insolita fiacchezza.

La sua azione sui vasi venne studiata da Wild sperimentalmente sulle tartarughe e nella Clinica Medica di Genova sull' uomo per mezzo del pletismografo.

Wild conclude che il sangue avvelenato con pirodina ad 1-5000: 1-10000 determinava dilatazione vasale essendo il midollo spinale intatto.

Le dosi che, però, si possono terapeuticamente somministrare, non esercitano azione apprezzabile sui vasi, come risulta dalle ricerche pletismografiche fatte nella Clinica di Genova, per cui è a ritenersi che la sua azione antipiretica si svolga, non per aumentato disperdimento, ma per diminuita produzione di calorie.

Sulle vie digerenti il rimedio non esercita alcuna molesta influenza. Gli infermi non accusano nausea; non hanno nè vomito nè diarrea.

Nel laboratorio batteriologico della Clinica Medica di Genova, vennero fatte da Boeri indagini per vedere quale influenza abbia questa sostanza nello impedire lo sviluppo dei varî microrganismi. Da queste ricerche si è potuto concludere che l' acetilfenildrazina è dotata bensì di proprietà antibatteriche: ma minori assai del chinino, del quale è sei volte meno attiva.

Applicazioni clinico terapeutiche. — L'acetilfenildrazina venne usata:

a) Come rimedio antipiretico in svariate malattie febbrili da Dreschfeld e da altri medici di Manchester, nella Clinica Medica di Genova, a Lione da Lepine, a Berlino da Guttmann.

Le malattie nelle quali fu amministrata sono: la pneumonite, la tifoide, la scarlattina, l'erisipela, la tubercolosi polmonare ed il reumatismo articolare.

I risultati avuti a Genova non furono così notevoli contro la febbre in queste svariate malattie, come quelli ottenuti a Manchester, sebbene si fossero prese le più accurate precauzioni sulla provenienza del farmaco.

Si ebbe, è vero, un'influenza depressiva sulla temperatura in tutti gli infermi nei quali fu usata, ma in complesso, quando non si svilupparono effetti tossici, la potenza antipiretica dell' acetilfenildrazina non si mostrava maggiore di quella avuta colla antipirina, colla fenacetina, coll'antifebbrina. È a notarsi che il confronto non si può fare alla stregua delle dosi, perchè l'acetilfenildrazina è già tossica a dosi di gran lunga minori di quelle che si usano terapeuticamente per tutti questi rimedî antifebbrili.

Anche le ricerche di Guttmann confermerebbero questo modo di vedere, perchè nella comunicazione da lui fatta alla Società di Medicina in Berlino, non parla di quella lunga durata d'azione del rimedio, che gli osservatori Inglesi avrebbero avuta.

Complessivamente, quindi, è necessario concludere che questo rimedio non deve abitualmente usarsi come antipiretico, dal momento che si possono ottenere i medesimi effetti con altri che non sono, come esso lo è, pericolosi.

Può essere solo eccezionalmente ed isolatamente utilizzato a combattere qualche temperatura iperpetica in soggetti robusti, nei quali gli altri farmaci siansi mostrati inefficaci.

b) Come rimedio nervino, fu somministrato da Dreschfeld contro l'*emicrania* in due soggetti nei quali l'antipirina era fallita, contro un'ostinata *cefalalgia* sintomatica di tubercolosi dell' osso temporale e nella quale l'antipirina e la chinina non avevano dato alcun sollievo. In tutti questi individui il rimedio agì bene; ma si ebbe qualche effetto tossico.

Lepine in due atassici ottenne con questo rimedio la scomparsa dei dolori folgoranti.

Guttmann vide sotto il suo uso cessare i dolori nel reumatismo articolare.

c) *Esternamente* in pomata contro la psoriasi e con buon risultato (Guttmann).

Modo di somministrazione e dosaggio. — L'acetilfenildrazina internamente s'usa in polveri somministrate in ostia.

In quanto al dosaggio è necessario avere ben mente a questo fatto che, come avverte Liebreich, l'acetilfenilidrazina pura è quattro volte più attiva della pirodina. Adunque le dosi date dal prof. Dreschfeld di 0,12-0,24 per i bambini e di 0,49-0,73 per gli adulti non valgono per l'acetifenilidrazina, ma per una miscela di sostanze il cui principio attivo è l'acetilfenilidrazina e che viene detta « pirodina ». Perciò è bene in ogni caso prescrivere non la pirodina, ma invece l'acetifenilidrazina tanto più che ordinariamente ciò che corre ora in commercio col nome di *pirodina* è, invece, acetilsenilidrasina pura. Le dosi per quest' ultima sono per i bambini 0,03-0,06 e per gli adulti 0,12-0,18.

Eccezionalmente in adulti si può giungere ai 25 centigrammi. Non si deve mai oltrepassare questa dose.

È bene non dare mai più di una di queste dosi in un giorno e non ripeterla nel giorno seguente.

Guttmann ai suoi ammalati di reumatismo ne somministrava dosi di 5 centigrammi ciascuna, due volte al giorno: una al mattino ed una alla sera. Non ne proseguiva l'uso per più di tre giorni.

Esternamente Guttmann usò la pomata al 10 per cento.

BIBLIOGRAFIA. — Dreschfeld, *Clinical observations en Pyrodine a new Antipyretic; Medical Chimiche*, Novembre 1888. — Lepine, (nota nelle *Semaine medicale*, 1888 p. 411). — Guttmann, *Comunicazione alla società di medicina interna di Berlino nella seduta del* 1 Maggio 1889.

XXXII.

TERPINA $C_{10}H_{20}O_2 + H_2O$
O BIIDRATO DI TEREBENTENE $C_{10}H_{16}, 2H^2O + H_2O$
TERPINOLO $C_{20}H_{34}O$

pel Prof. P. Albertoni in Bologna.

La *terpina*, o briidrato di terebentene si prepara, secondo Filden, mescolando un volume di acido nitrico, un volume di alcool metilico e 2 vol. e mezzo di essenza di trementina rettificata. Si lascia in contatto per 2 giorni, aggiungendo di nuovo una piccola quantità di alcool metilico; la terpina si deposita in cristalli.

La terpina cristallizza in bei prismi grossi, incolori, fonde già sotto 100^0 e perde una molecola d'acqua di cristallizzazione dando la terpina anidra $C_{10}H_{20}O_2$ che fonde poi a 103^0 1 p. di terpina si scioglie in circa 200 p. di acqua fredda e in 22 p. d'acqua bollente; 1 p. si scioglie in 7 p. d'alcol a 85 $^0/_0$ e a 10^0. Si scioglie nell'etere, trementina, olii grassi, ecc.

Se si scalda una soluzione acquosa di terpina cogli acidi cloridrico o solforico si forma un liquido oleoso, il *terpinolo*, che è veramente una miscela di vari prodotti. Ha un grato odore di giacinto, si scioglie facilmente nell'alcool e nell'etere, ma è quasi insolubile nell'acqua.

Lepine (1885) raccomandò la terpina a dosi di gr. 0,20-0,60 nelle bronchiti subacute e croniche come un mezzo atto a favorire la fluidificazione del secreto e quindi l'espettorazione. Invece delle dosi più elevate servirebbero a diminuire il secreto bronchiale. Sée e Descroizilles la lodano a tale scopo nella bronchite cronica e nella tisi con secreto abbondante alla dose giornaliera di 0,90-1,20 in pillole. Nella nefrite cronica eccita la diuresi e diminuisce l'albuminuria (Lépine). Nei nefritici è bene non oltrepassare la dose di mezzo grammo, per evitare l'irritazione del rene, l'ematuria, l'albuminuria. Nelle persone con reni sani non si verificano accidenti neppure per dosi di 2-3 gr. (Guelpa).

Gli effetti sul sistema nervoso sono eguali a quelli dell'olio di trementina e può, come questo, servire nelle nevralgie.

Negli animali dosi elevatissime di 2-3 gr. per Klgr. in peso, producono meteorismo e morte con convulsioni (Guelpa).

Guelpa e Dujardin-Beaumetz non hanno osservato l'azione espettorante della terpina, ma invece hanno veduto un tale effetto per l'uso

del terpinolo, il quale viene eliminato per la mucosa bronchiale, comunica all'aria espirata l'odore di gelsomino e diminuisce la tosse.

Riesce del resto quasi del tutto innocuo alle vie orinarie ed all'organismo.

La terpina si somministra alla dose giornaliera di 20-40 centgr. sino ad un grammo sciolta in 10 c. c. d' alcol con qualche sciroppo od acqua di menta: si dà anche in pillole confezionate mediante la gomma arabica od in cartine in ostia.

Il terpinolo si dà in capsule gelatinose alla dose di 10 a più centgr. ogni 2 ore consumandone da 60 centgr. ad un grammo nel corso della giornata.

FINE.

INDICE ALFABETICO

A

Acetilfenilidrazina, 387.
Notizie farmacologiche ed azione biologica, 387.
Applicazioni clinico-terapeutiche, 389.
Modo di somministrazione e dosaggio, 390.
Acetfenitidina (Vedi Fenacetina).
Acetofenone, 165.
Parte farmacologica, 165.
Applicazioni terapeutiche, modo di amministrazione, dosaggio, 166.
Acido benzoico, 177.
Farmacologia, 177.
Applicazioni terapeutiche, 178.
Modo di amministrazione, dosaggio, 179.
Acido crisofanico, 210.
Acido fenico (Vedi Fenolo).
Acidi fenisolfonici, 149.
Acido α ossinaftoico, 210.
Acido salicilico, 183.
Parte farmacologica, 183.
Parte clinico-terapeutica, 186.
Generalità, 186.
Applicazioni terapeutiche, 187.
Modo di somministrazione e dosaggio, 191.
Amilene (Idrato di) V. *Idrato di amilene.*
Anthrarobina, 210.
Antifebbrina, 150.
Parte farmacologica, 150.
Parte clinico-terapeutica. — Generalità, 151.
Applicazioni terapeutiche, 154.
Modo di somministrazione e dosaggio, 157.
Antipirina, 251.
Parte farmacologica, 251.
Storia naturale, 251.
Azione antisettica, 252.
Azione biologica-nosografismo, 252.
Sede e natura d'azione, 254.
Posologia e farmacopea, 254.
Parte clinico-terapeutica — Generalità, 258.
Applicazioni terapeutiche, 264.
Dosaggio clinico e modo d' amministrazione, 268.
Controindicazioni, 270.
Apocodeina, 294.
Apomorfina, 286.
Parte chimica, 286.
Azione fisiologica, 287.
Applicazioni terapeutiche, 291.
Aromatica (Rimedi della serie) — Generalità, 123.
Aseptolo, 149.

B

Benzoato di soda (Vedi Acido benzoico).
Benzolo, 130.
Farmacologia, 130.
Applicazioni terapeutiche, 130.
Betolo, 203.
Biidrato di terebentene, 391.

C

Cairina, 220.
a) Parte farmacologica, 220,
Storia naturale, 220.
Azione antisetttca, 221.
Azione biologica, nosografismo, 221.
Sede e natura di azione, 223.
Posologia e farmacopea, 225.
b) Parte clinico-terapeutica — Generalità, 226.
Dosaggio clinico della cairina, 229.
Applicazioni terapeutiche, 235.
Cascara sagrada, 273.
Parte farmacologica, 273.
Applicazioni terapeutiche, 275.
Modo di amministrazione e dosaggio, 277.
Chinolina, 214.
Farmacologia ed azione biologica. 214.
Storia naturale, 214.
Azione antisettica, 216.
Sede e natura d'azione, 216.
Applicazioni terapeutiche, 217.
Posologia e farmacopea, 218.
Cloralio (Idrato di), 47.
Cenni storici, 47.

Preparazione, proprietà fisiche e chimiche, 48.
Proprietà fisiologiche, 49.
Sede di azione, 53.
Cura dell'avvelenamento acuto, 53.
Applicazioni terapeutiche, 54.
Posologia e farmacopea, 56.
Cocaina, 18.
Storia naturale, 18.
Azione locale, 19.
Azione generale, 20.
Applicazioni terapeutiche, 22.
Posologia e farmacopea, 25.
Creolina, 211.
Farmacopea, 211.
Usi terapeutici, 211.
Dosaggio, 212.
Crisarobina, 209.
Crotoncloralio, 60.
Farmacologia, 60.
Azioni fisiologiche, 60.
Applicazioni terapeutiche, 61.
Controindicazioni, 62.
Cura dell'avvelenamento acuto, 62.
Modo di somministrazione e dosaggio, 62.

D

Diossibenzoli, 167.

E

Emetina, 295.
Parte chimica, 295.
Preparazione, 295.
Azione fisiologica, 296.
Modo di somministrazione e dosaggio, 297.
Eteri dei fenoli, 200.
Etere nitroso etidimetilcarbinolico (etere Bertoni), 279.
Parte chimica, 279.
Preparazione, 280.
Conservazione, 281.
Fisio-farmacologia, 282.
Esperienze cliniche ed indicazioni terapeutiche, 284.

F

Fenacetidrazina V. Acetilfenilidrazina.
Fenacetina, 159.
Parte farmacologica, 159.
Azione fisiologica, 159.
Parte clinico-terapeutica — Generalità, 160.
Applicazioni terapeutiche, 163.
Modo di somministrazione e dosaggio, 164.
Fenolo, 133.
Parte farmacologica — Generalità, 133.
Azioni elementari, 133.
Dosaggio e tossicologia, 135.
Eliminazione dell'organismo, 136.
Parte clinico-terapeutica, 137.
Medicazione antisettica, 137.
Applicazioni chirurgiche varie, 139.
Uso nelle malattie cutanee, 141.
Impiego nel trattamento delle malattie interne, 141.
Impiego nelle disinfezioni delle camere e deiezioni degli infermi, 144.

G

Gelsemium sempervirens, 96.
Botanica, 96.
Parte chimica, 97.
Azione biologica, 98.
Azione tossica, 103.
Uso medico, 104.
Posologia, 108.
Guaiacolo, 213.
Gualteria procumbens (Olio di), 299.

H

Hamamelis virginica, 43.
Parte farmacologica, 43.
Azione fisiologica, 43.
Applicazioni terapeutiche, 44.
Somministrazione e dosaggio, 45.

I

Idrato di amilene, 74.
Farmacologia, 74.
Azione fisiologica, 75.
Applicazioni terapeutiche, 76.
Modo di somministrazione e dosaggio, 76.
Idrato di cloralio Vedi Cloralio.
Idrochinone, 168.
Iodoformio, 305.
Cenni storici.
Preparazione, proprietà fisiche e chimiche, sofisticazione, saggi per riconoscere la purezza, 305.
Proprietà fisiologiche, 309.
Effetti locali, 309.
Effetti generali, 310.
Azione antisettica, 313.
Azione anti-tubercolare, 317.
Assorbimento dell'iodoformio, fasi che subisce nell'organismo, forme e vie di eliminazione, 317.
Dimostrazione e determinazione dell'iodoformio nell'orina e nella saliva, 319.
Sede e natura d'azione, 320.
Avvelenamento per iodoformio, 320.
Applicazioni terapeutiche, 323.
In chirurgia, 323.
In ostetricia, 327.
In ginecologia, 327.
Nelle malattie dell'orecchio, naso, gola, denti, 328.
In oculistica, 329.
Nelle dermopatie, 331.
Nelle sifilopatie, 332.
In medicina, 333.
Posologia e farmacopea, 339.
Iodolo, 344.
Cenni storici, 344.
Preparazione, proprietà fisiche e chimiche, saggi per riconoscere la purezza, 344.
Proprietà fisiologiche, 346.
Assorbimento, forme e vie di eliminazione, dimostrazione e determinazione dell'iodio nell'orina, 350.
Azione antisettica, 351.
Applicazioni terapeutiche, 353.
Posologia e farmacopea, 359.

Ipnone. Vedi acetofenone.
Ittiolo, 301.
Storia naturale, 301.
Azione biologica, 301.
Applicazioni terapeutiche, 302.
Modo di somministrazione e dosaggio, 303.
Iequiriti, 37.
Storia naturale e farmacologica, 37.
Azione biologica ed applicazioni terapeutiche, 40.
Modo di somministrazione e dosaggio, 41.

N

Naftalina, 195.
Parte farmacologica, 195.
Parte clinico-terapeutica, 196.
Applicazioni cliniche, 196.
Dosaggio e modo di amministrazione, 198.
Naftalol. Vedi Betolo.
β. *Naftolo*, 207.
Nitrito d'amile, 86.
Azione fisiologica, 86.
Azione terapeutica, 88.
Modo di somministrazione e dosaggio, 90.
Nitrito amilico terziario. Vedi Etere nitroso.
Nitroglicerina, 92.
Cenni storici, 92.
Farmacologia, 92.
Azione fisiologica, 93.
Azioni terapeutiche, 95.
Posologia e farmacopea, 95.

O

Ossidroetilchinolina. Vedi Cairina.

P

Paraldeide, 64.
Caratteri chimici e fisici, 64.
Azione fisiologica, 64.
Usi terapeutici, 68.
Modo di somministrazione e dosaggio, 71.
Pilocarpina, 1.
Farmacologia, 1.
Azione terapeutica, 4.
Applicazioni cliniche, 6.
Controindicazioni, 7.
Modo di somministrazione e dosaggio, 10.
Piridina, 12.
Farmacologia, 12.
Azione terapeutica, 12.
Applicazioni cliniche, 14.
Modo di somministrazione e dosaggio, 17.
Pirodina. Vedi Acetilfenilidrazina.
Pirogallolo, 175.
Piscidia erythrina — Generalità, 362.
Azione biologica, 363.
Applicazioni terapeutiche, 364.
Posologia e farmacopea, 364.

Q

Quebraco bianco, 27.
Botanica, 27.
Azione fisiologica, 28.
Applicazioni terapeutiche, 33.
Posologia, 34.

R

Resorcina, 170.
Farmacologia, 170.
Parte clinico-terapeutica — Generalità, 171.
Applicazioni terapeutiche, 171.
Modo di somministrazione e dosaggio, 173.

S

Saccarina, 181.
Salicilato di ammoniaca, 192.
» » *bismuto*, 192.
» » *calce*, 192.
» » *cocaina*, 192.
» » *ferro*, 192.
» » *litina*, 192.
» » *soda*, Vedi Acido salicilico.
Salolo, 200.
Farmacologia, 200.
Parte clinico-terapeutica, 201.
Applicazioni terapeutiche, 201.
Modo di somministrazione e dosaggio, 202.
Solfofenato di zinco, 149.
Solfo-ittiolato sodico, 301.
Solfonale, 78.
Chimica, 78.
Reazioni, 78.
Parte fisio-farmacologica, 78.
Esperienze fisio-terapeutiche, 80.
Modo di somministrazione e dosaggio, 84.
Stròfanto, 366.

T

Tallina, 240.
Farmacologia, 240.
Azione biologica — Nosografismo, 241.
Sede e natura di azione, 242.
Posologia e farmacopea, 243.
Parte clinico-terapeutica — Generalità, 243.
Applicazioni terapeutiche, 246.
Modo di somministrazione e dosaggio, 249.
Controindicazioni, 249.
Terpina, 391.
Terpinolo, 391.
Timolo, 205.
Farmacologia, 205.
Applicazioni terapeutiche, 206.
Posologia, 206.
Triclorofenolo, 148.

U

Uretano, 116.
Storia naturale, 116.
Azione biologica e nosografismo, 116.
Sede e natura di azione, 118.
Sostanze antagoniste, 119.
Applicazioni terapeutiche, 119.
Posologia e farmacopea, 121.

X

Xilolo, 132.